

Contribution à l'étude
des perturbations hydro-ioniques
au cours de l'intoxication
phalloïdienne

THÈSE

présentée par

M. Max BONNEL

pour obtenir le grade de «DOCTEUR EN MÉDECINE»

Examineurs
de la thèse

MM. P. BOULET, professeur, Président.

J. CHAPTAL, professeur.

P. MONNIER, professeur pharmacie

P. PASSOUANT, agrégé

Assesseurs

IMPRIMERIE

CAUSSE, GRAILLE, & CASTELNAU

7, rue Dom-Vaissette

MONTPELLIER

1955

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE

Contribution à l'étude
des perturbations hydro-ioniques
au cours de l'intoxication
phalloïdienne

THÈSE

présentée par

M. Max BONNEL

pour obtenir le grade de «DOCTEUR EN MÉDECINE»

Examineurs de la thèse	{	MM. P. BOULET, professeur, Président.	{	Assesseurs
		J. CHAPTAL, professeur.		
		P. MONNIER, professeur pharmacie		
		P. PASSOUANT, agrégé		

IMPRIMERIE
CAUSSE, GRAILLE, & CASTELNAU
7, rue Dom-Vaissette
MONTPELLIER

1955



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeur honoraires

MM. GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRES.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale ..	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses ..	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique médicale	BOULET.
Clinique chirurgicale	LAPEYRE.
Clinique chirurgicale	AIMES.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	LAFON.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ÉTIENNE.
Clinique urologique	TRUC.
Clinique gynécologique	ROUX.
Clinique ophtalmologique	DÉJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Clinique de la tuberculose	VIDAL.
Électro-radiologie	LAMARQUE.

Professorat à titre personnel

Histologie	GRANEL.
------------------	---------

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale	BOUCOMONT.
Chimie et physico-chimie biologiques	BÉNÉZÉCH.
Hématologie médicale et anatomie pathologique	CAZAL.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.		
Anatomie.....	GUERRIER,	Chirurgie JOYEUX.
	<i>m. de c. agr.</i>	— NÈGRE.
Microbiologie	RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>	— ROMIEU.
Pathol. expérim. ...	PASSOUANT, <i>m. dec. agr.</i>	Électro-radiologie... BÉTOULIÈRES.
Médecine	SERRE.	Neuro-chirurgie GROS.
—	BALMÈS.	Obstétrique DURAND.
—	BERTRAND.	Ophtalmologie VIALLEFONT.
—	LATOUR.	Odonto-stomat. N...
—	N...	

Chargés de cours à titre permanent

Obstétrique	COLL DE CARRERA,
	<i>agrégé libre.</i>

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A MA FEMME

*qu'elle trouve ici un témoignage
de la tendresse et de l'amour que je
lui porte.*

A MES PARENTS

*Ils m'ont tracé la voie que j'ai suivie.
C'est à eux que je dois l'honneur
de soutenir cette thèse.*

A MES FRÈRES ET MES BELLES-SŒURS

*Je garderai le souvenir de notre
enfance heureuse et de notre fraternelle
affection.*

A MA FAMILLE ET MA BELLE FAMILLE

*Je leur offre toute mon affection
et toute mon amitié.*

A MONSIEUR GRAILLE

*qu'il soit assuré de ma profonde
gratitude et de ma sincère amitié.*

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE SÈTE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur P. BOULET

*Professeur de clinique médicale
à la Faculté de médecine de Montpellier*

*Il nous a proposé le sujet de cette
thèse.*

*Nous lui exprimons toute notre gra-
titude et notre profonde admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHAPTAL

Professeur de clinique médicale infantile et hygiène du premier âge

*Il nous a accueilli avec bienveillance
dans son service. Nous lui sommes
reconnaissants de tout ce que nous
y apprenons.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONNIER

*Professeur de chimie biologique
à la Faculté de pharmacie de Montpellier*

*Nous lui exprimons nos plus vifs
remerciements pour l'amabilité et la
compétence avec lesquelles il a bien
voulu effectuer les nombreux dosages
que nous lui avons confiés.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. PASSOUANT

Maître de conférences agrégé de Pathologie expérimentale

Nous lui exprimons notre reconnaissance d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MIROUZE

Nous ne saurions trop le remercier pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et dont les précieux conseils nous ont été très utiles.

INTRODUCTION

Le champignon est un aliment apprécié depuis longtemps. A Rome, aux dires de Pline, des personnages illustres épluchaient eux-mêmes les oronges avec des couteaux à manche d'ambre : « Afin de goûter par avance le parfum d'un met si délicieux ».

De nos jours, les champignons sont tout aussi appréciés ; leur valeur alimentaire, la grande finesse de leur parfum, le plaisir de la cueillette, expliquent le goût que montre à ramasser des champignons sauvages un public dont l'ignorance complète en matière de botanique explique, d'autre part, les fatales méprises.

Les cas d'empoisonnement remontent aux temps les plus reculés. Dès l'antiquité à Babylone, en Grèce, à Rome nous voyons des intoxications fongiques connues et décrites. L'observation la plus frappante ainsi que l'une des plus ancienne est celle du poète Grec Euripide : Il perdit sa femme, son fils et ses deux filles qui, en son absence, avaient mangé des champignons toxiques ; A Rome, l'Empereur Claude en fut victime. On peut citer encore parmi d'illustres victimes le Pape Clément VII, l'Empereur d'Allemagne Charles VI, la princesse de Conti et plus près de nous la veuve du Tsar Alexis.

Mais aussi combien de victimes inconnues ? actuellement encore, chaque automne en compte un nombre important. D'après diverses statistiques françaises et étrangères, ne retenant seulement que les observations cliniques indiscutables, la mortalité par l'amanite phalloïde atteint 52 p. 100, c'est-à-dire, environ la moitié des cas d'empoisonnement. Le nombre et la gravité de ces intoxications fongiques, incitèrent de tout temps les biologistes et les médecins à de nombreuses recherches. Le problème resta longtemps plus ou moins obscur quant à la physiopathologie de l'intoxication.

A l'heure actuelle, les perturbations hydro-ioniques constatées dans l'insuffisance rénale aiguë ouvrent de nombreux horizons. Les remarquables travaux d'Hamburger et de ses collaborateurs, témoignent de l'importance des faits.

Depuis 1935, divers médecins américains, Darrow et Yannet, Peters, Gamble reprenant les conceptions déjà anciennes de Claude Bernard, Charles Achard et d'autres auteurs, sur l'équilibre hydrique de l'organisme, montrent qu'il est commode de distinguer deux secteurs distincts dans l'eau du corps : le secteur extra-cellulaire, formé du plasma et des liquides interstitiels et le secteur cellulaire, constitué par l'eau des cellules de l'organisme.

En 1950, *Hamburger avec Mathé, Crosnier et Halpern* utilisant la perfusion intestinale de liquides de composition variable, ont montré qu'il était facile de provoquer soit une hypertonie osmotique extra cellulaire, soit une hypotonie selon la richesse en électrolytes, en particulier du chlore et du sodium, du liquide de perfusion. A ces deux grands types de perturbations, répond une séméiologie clinique particulière. L'insuffisance rénale aiguë peut réaliser l'un et l'autre de ces deux types de perturbations osmotiques ; l'une des principales fonctions du rein normal étant la préservation de l'équilibre osmotique dans les humeurs de l'organisme.

Les trois observations d'intoxication fongique, que nous allons relater et qui ont fait l'objet de ce travail ont été recueillies dans le service de Clinique médicale du professeur P. Boulet à Montpellier. Elles se présentent toutes trois, avec le même tableau d'une néphrite aiguë grave. Toutefois, les perturbations hydro-ioniques ont constitué ici l'élément essentiel.

Elles ont réglé à elles seules, non seulement la séméiologie clinique de nos trois malades mais encore, elles ont dirigé le traitement qui s'est borné en dehors de quelques médications de protection hépatique à rétablir grâce à des dosages répétés, des divers électrolytes, l'équilibre hydro-électrolytique rompu.

D'ailleurs l'étude analytique de ces observations, nous montrera les données nouvelles que l'on peut en tirer sur le mécanisme physiopathologique de l'intoxication phalloïdienne ainsi que les conséquences thérapeutiques qui en découlent.

Au cours de ce travail, nous étudierons dans un premier chapitre l'eau et les électrolytes ; dans un deuxième chapitre les perturbations hydro-ioniques au cours de l'insuffisance rénale aiguë en général. Enfin, dans un troisième chapitre, nous verrons d'abord comment on peut concevoir à la lumière des données actuelles le mécanisme physiopathologique de l'intoxication phalloïdienne, ensuite l'action dans l'organisme des principaux électrolytes perturbés et le rôle qu'ils ont joué dans la pathogénie des divers symptômes observés.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I. — Monsieur D... Pierre, 30 ans.

— 19 octobre 1953. — Monsieur D... Pierre, mange en famille au repas du soir des champignons qu'il avait cueilli dans l'après-midi. Il est important de signaler dès à présent que sa femme et ses trois enfants ne présenteront par la suite aucun symptôme d'intoxication.

— 20 octobre. — Dès le réveil, M. D... Pierre, est pris de douleurs épigastriques violentes avec nausées importantes. Des vomissements abondants d'abord alimentaires puis bilieux, apparaissent presque aussitôt ainsi que quelques selles diarrhéiques fétides. Les urines, dès ce moment-là, deviennent de plus en plus rares. La quantité recueillie dans la journée du 20 octobre n'est que de 20 cm³ environ. Un discret sub ictère est observé ce jour-là.

— 21 octobre. — Devant la persistance des vomissements et de l'anurie, ainsi que la constatation d'une azotémie à 1.35 g, le médecin de la famille décide son hospitalisation d'urgence à Montpellier.

Les résultats de l'examen à l'entrée dans le Service sont les suivants :

L'état général est bon. Toutefois, le malade éprouve une impression de lassitude et de fatigue générale extrême. Aucun sub-ictère n'est constaté à ce moment-là ni aucun signe de déshydratation malgré les vomissements qui persistent. On observe au contraire, une bouffissure de la face. La langue reste humide. Aucun œdème des membres inférieurs. Des réflexes sont présents et normaux. L'auscultation du cœur ne révèle aucun trouble du rythme ni aucun bruit surajouté. La tension artérielle est de 13/8.

Malgré la régression des signes digestifs, les vomissements persistent toujours déclenchés par les essais d'ingestion aqueuse et sucrée.

A partir de ce moment-là, et durant près de deux semaines, nous allons constater l'apparition des phénomènes morbides les plus graves.

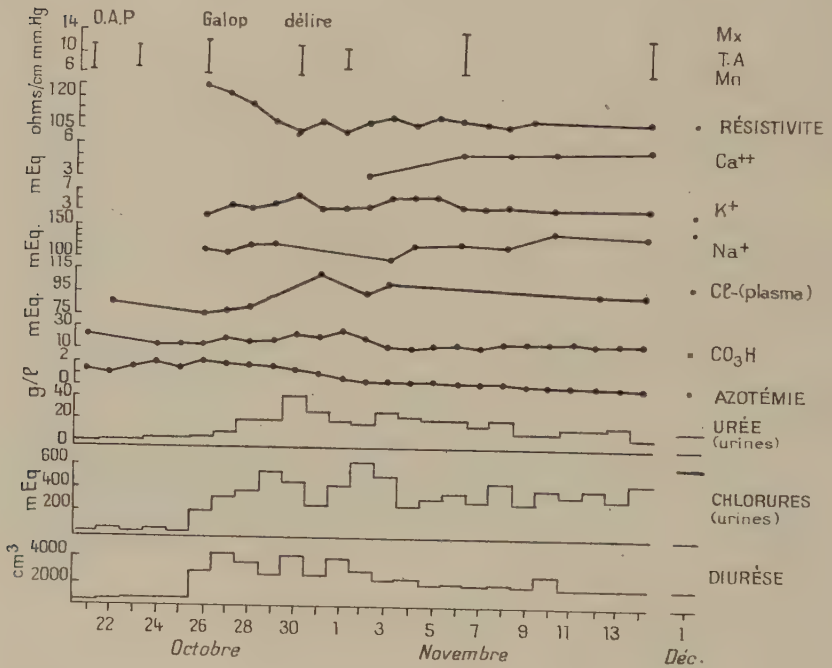
Il serait fastidieux de relater jour pour jour l'histoire clinique de ce malade. Pour la clarté de l'exposé, il est préférable d'essayer d'isoler les grands syndromes morbides que nous avons constatés.

1° LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES.

Ce sont les premiers signes vraiment alarmants du tableau clinique. Ils se manifestent sous forme d'œdème aigu du poumon. De grandes crises absolument typiques éclatent dans la nuit du 21 au 22 et le 22 au soir. L'absence à ce moment-là de signes auscultatoires cardiaques, de variations de la tension artérielle, de signes électrocardiographiques, semble bien montrer qu'il n'y a aucune dépendance entre ces manifestations d'œdèmes aigus et l'état myocardique. Ces crises répondent à un traitement classique et purement symptomatique (saignée, ouabaine) et ne réapparaissent plus par la suite.

2° LES SIGNES MYOCARDIQUES.

Leur apparition parallèle à celle de la diurèse se traduit les 26 et 27 octobre par des précordialgies intenses, avec à l'auscultation cardiaque un galop mésodiastolique excessivement net; Aucune variations tensionnelles concomitantes ni signes importants d'astolie aiguë. L'électrocardiogramme pratiqué à ce moment-là, montre un allongement de la ligne QT dont la longueur atteint 80 p. 100 de RR. L'onde T est légèrement sous voltée par rapport aux électrocardiogrammes ultérieurs. Un dosage de la Kaliémie montre un taux de K à 106 mgs ou 2,7 mEq. Sous l'effet d'un traitement de recharge potassique administré par voie endo-veineuse et par voie buccale, les signes d'atteinte myocardique s'estompent très rapidement et disparaissent en moins de 48 heures. Le traitement par le potassium sera maintenu pendant près d'un mois.



OBSERVATION I

3° LES TROUBLES PSYCHIQUES.

Ils se manifesteront vers le 28 octobre et dureront jusqu'à 3 ou 4 novembre. Il s'agit d'un état délirant dominé par des propos incohérents et des préoccupations érotiques. Le malade chante à tue-tête des chansons imaginaires et sans aucun sens. Il se lève, refuse les soins qu'on veut lui donner, de plus, il est très insomnique. Les manifestations psychiques atteignent leur maximum au moment où la diurèse se maintient depuis plusieurs jours à 3 litres. L'azotémie oscille aux environs de 0,50 grammes.

Un traitement sédatif habituel reste sans effet, le taux de la calcémie pratiquée à ce moment-là est très abaissé : 63 mg ou 3,2 mEq.

Sur la présence d'un signe de Chvostek très net, on pratique une injection intra-veineuse de calcium, l'amélioration est presque instantanée. L'effet du calcium ne persiste que quelques heures, mais de nouvelles injections sont renouvelées avec autant d'efficacité.

4^o LA PARTICIPATION HÉPATIQUE.

Elle est peu importante dans cette observation. Un subictère discret constate la veille de l'hospitalisation a été très fugace et a disparu rapidement. Les tests sérologiques sont négatifs. La prothrombine est à 90 p. 100 de la normale. L'électrophorèse montre une légère augmentation des globulines α 2. Les γ globulines sont normales. Le dosage de la bilirubine dans le sang est sub-normal. La ponction hépatique pratiquée le jour de l'hospitalisation ne donne aucun renseignement complémentaire important. Seules quelques anomalies légères sont constatées : polychromatophylie nucléaire, anisocaryose, cellules stéatosiques éparses; absence de zones nécrotiques. Aucun syndrome hémolytique n'est mis en évidence. L'hémogramme est strictement normal : Le taux des globules rouges reste supérieur à 3.500.000, les réticulocytes inférieurs à 20.000. Les tests d'hémolyse sont normaux, les réactions de Coombs sont négatives. Le malade reçoit pendant les dix premiers jours des injections intra-veineuses d'extrait hépatique.

5^o L'ATTEINTE RÉNALE.

Elle est évidente mais de courte durée. Elle se caractérise par :

a) Une première *phase anurique de 3 jours*, suivie d'une période oligurique de 3 jours. A ce stade on pratique 4 à 6 fois par jour des injections intra-veineuses de novocaïne, et intra-musculaire de Phénergan.

b) *Un syndrome d'urémie aiguë*. L'urée sanguine est à 2 g par litre. Il ne dépassera jamais ce taux mais restera supérieur à 1 g par litre jusqu'au 31 octobre malgré une diurèse abondante de 2.000 cm³ atteignant même parfois 4.000 cm³.

Le traitement consiste à un régime lipido-glucidique strictement calculé :

— 20 à 40 g de lipides par jour *per os* ;

— 250 g d'hydrates de carbone administrés selon la tolérance gastrique, soit *per os*, soit en injection intra-veineuse sous forme de sérum hyper tonique à 30 ou 50 p. 100.

La ration aqueuse est déterminée d'après les éliminations des 24 heures précédentes : 1.500 cm³ environ en ingestion à la phase anurique ; En plus à cette phase 6 injections de propionate de testostérone sont pratiquées.

Le résultat du traitement apparaît rapidement : Le taux de l'azotémie cesse de croître et se stabilise entre 1,50 et 2 g jusqu'au 31 octobre. A partir de ce moment-là, il se situe aux environs de 1 g pour atteindre 0,50 g vers le 5 novembre. Dès lors un apport de protides modéré est autorisé. Il est calculé sur l'élimination uréique du jour précédent.

c) *Le syndrome urinaire*. Mises à part les variations importantes de la diurèse, les altérations rénales sont peu importantes. On n'observe que quelques traces d'albumine dans les urines et la présence rare de quelques cylindres granuleux et hématies. Les troubles semblent ne porter que sur les tubes rénaux sans altération glomérulaire.

d) *Phase polyurique*. Ce sera la dernière en date, mais la plus sévère ; c'est cette phase qui sera perturbée tout au long par une symptomatologie clinique riche : troubles psychiques, atteinte cardiaque.

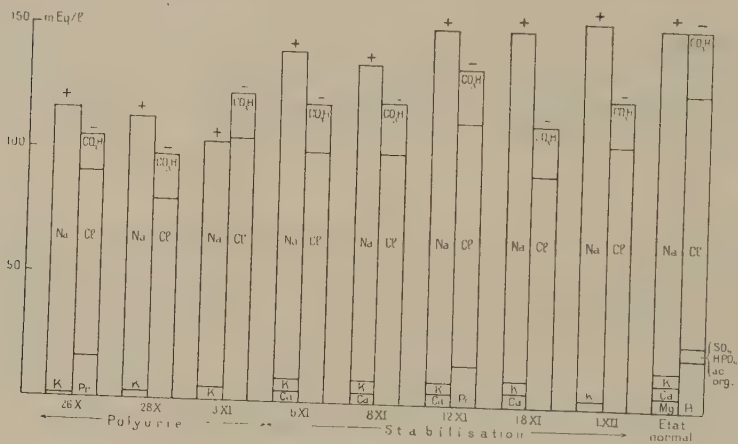
6° LES PERTURBATIONS HYDROÉLECTROLYTIQUES (1).

Elles constituent l'élément essentiel de cette observation. Elles sont constatées au cours de la phase anurique et de la phase polyurique. L'intensité de la diurèse à cette dernière laisse prévoir l'importance de ces perturbations. La quantité d'urine journalière passe en quelques jours de 0 à 4.300 cm³ et se maintient à un taux supérieur ou égal à 3 litres pendant 12 jours environ.

L'hypotonie plasmatique est tout à fait remarquable. La résistivité électrique mesurée à 18°, est initialement de 128,2. L'hypotonie est constatée dès la phase anurique et persiste pendant toute la maladie malgré la thérapeutique de recharge. Le 11 décembre, elle n'est pas encore normale: 112 ohms/cm²/cm.

C'est au cours de cette hypotonie plasmatique que l'on observe les différents symptômes cliniques, pulmonaires, cardiaques et psychiques déjà décrits.

L'étude de l'ionogramme donne l'explication de l'hypotonie plasmatique :



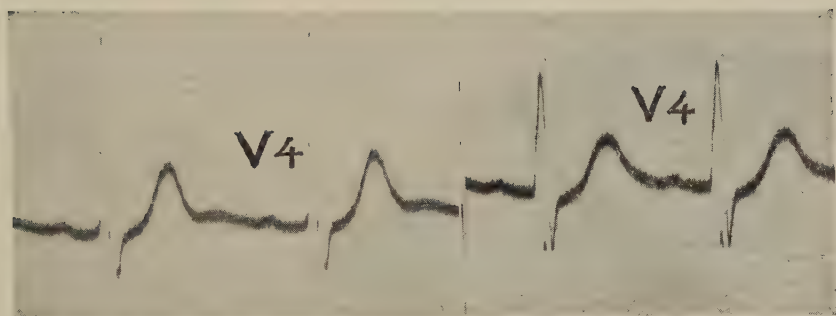
OBSERVATION I

a) L'anion Cl^- où (chlorémie plasmatique) est effondré (inférieur à 100 mEq) jusqu'au 31 octobre. Le taux le plus bas constaté est de 75 mEq, le 26 octobre. La chlorémie globulaire est proportionnelle à la chlorémie plasmatique.

Les apports chlorés pendant l'anurie sont réduits à 4 g, en injection parentérale de 500 cm³ de sérum salé isotonique par jour. Ils seront par la suite exactement calculés sur les éliminations du jour précédent et répartis en $ClNa$ et en ClK .

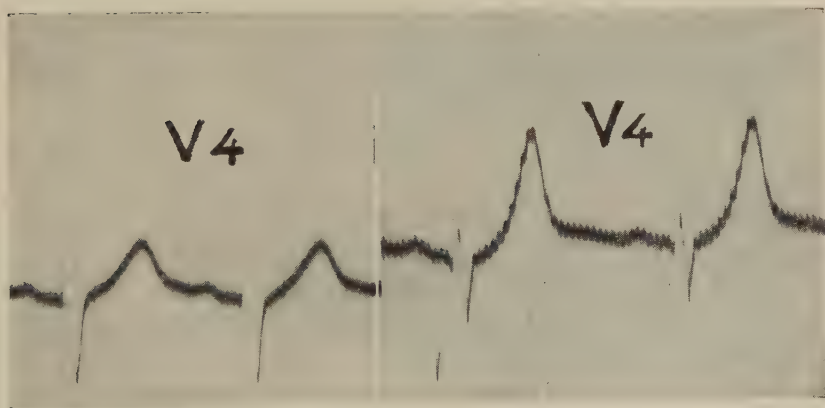
b) L'anion CO_3H^- . Il est mesuré par le dosage de la réserve alcaline. Il est l'un des plus perturbés. Toujours très éloigné des chiffres normaux (27 mEq). Il se trouve encore le 1^{er} décembre très au-dessous de la normale : 16 mEq. Le chiffre le plus bas

(1) Les chiffres physiologiques avec les méthodes de mesure utilisées sont :
 Résistivité électrique = 98 ± 5 ohms/cm²/cm, mesurée à 18°.
 Chlore plasmatique = 3,60 g/l ou 103 mEq
 CO_3H^- = 1,650 g/l ou 60 vol. de CO_2 p. 100 ou 27 mEq.
 Sodium = 3,20 g/l ou 142 mEq.
 Potassium = 200 mg/l ou 5 mEq.
 Calcium = 100 mg/l ou 5 mEq.



21 octobre 53

27 octobre 53



1^{er} novembre 53

2 novembre 53

OBSERVATION I. — Électrocardiogramme en V4. L'espace QT est calculé d'après la méthode de Hegglin et Holzmänn, basée sur la fréquence cardiaque. La valeur est exprimée par la formule suivante = $VM \pm \times 1/100^e$ sec. (VM = valeur moyenne).

Le 21 octobre : $QT = VM + 0,01$.

Le 26 octobre : $QT = VM + 0,10$; aspect arrondi de l'onde T.

Le 1^{er} novembre : $QT = VM + 0,05$.

Le 2 novembre : $QT = VM$; Aspect acumminé de l'onde T (effet thérapeutique du K).

est de 13 mEq le 26 octobre en pleine polyurie. Contre l'abaissement de la réserve alcaline, on entreprend un traitement alcalosant par du sulfate de soude à 47 p. 1000 intra-veineux, (250 à 750 cm³), et de bicarbonate *per os* de 10 à 40 g par jour.

c) *Le cation Na⁺* se trouve tout au long de la maladie au-dessous des chiffres normaux (142 mEq) à l'exception du dernier dosage (146 mEq). Les chiffres les plus bas sont 109 et 97 mEq, les 27 octobre et 3 novembre. Pour lutter contre l'hyponatrémie, on apporte de façon massive du sodium sous forme de bicarbonate, de sulfate, et de chlorure (2 à 16 g par jour). Malgré ces doses considérables, le taux de la natrémie n'est que très peu modifié.

d) *Le cation K⁺* est aussi très perturbé à tous les stades évolutifs de l'intoxication. L'hypokaliémie se manifeste cliniquement par les accidents cardiaques que nous avons vu précédemment. Le taux le plus bas est de 2,7 mEq le 26 octobre; par la suite la kaliémie se maintiendra continuellement basse malgré des apports importants calculés sur les taux précédents. A ce sujet il est intéressant de constater que 3g de ClK (2 g intra-veineux et 1 g *per os*) suffisent le 26 octobre à faire passer la kaliémie de 2,7 à 4 mEq alors que par la suite des doses journalières de 6 à 9 g maintiennent péniblement la kaliémie aux environs de 4 mEq.

e) *Le cation Ca⁺⁺*, n'est pas initialement étudié. Les premiers dosages ne sont pratiqués que lors de l'apparition de manifestations délirantes; le déficit de la calcémie est flagrant dès le début (3,2 mEq); la calcithérapie remontera très vite le taux du calcium.

1^{er} janvier 1954. — Le malade est revu en consultation, cliniquement il a l'aspect de la guérison. L'examen est entièrement négatif. On ne constatera seulement que la persistance de quelques anomalies humorales :

- Une polyurie qui se maintient encore aux environs de 2 litres.
- Une diminution du CO₂H (16 mEq).
- Une hypokaliémie encore durable (3,6 mEq).
- Une hypotonie plasmatique encore évidente : La résistivité électrique est de 112 ohms/cm²/cm.

Le 6 janvier. — La guérison paraît définitive à cette date.

OBSERVATION N° II. — A quelques variations près, elle sera semblable à la première. Monsieur Henri C..., 49 ans.

22 octobre 1953. — M^r Henri C..., mange au repas de midi avec son fils et sa femme un plat de champignons, ce sont des amanites achetées sur un grand marché de la ville et portant bien en vue l'étiquette « comestibles ».

Dans la nuit du 22 au 23 octobre. — Vers une heure du matin, apparaît un ensemble de symptômes se traduisant par une impression de malaise mal défini, des sueurs abondantes, des vertiges, de la dyspnée et des troubles gastro-intestinaux importants dominant le tableau clinique. Cette intolérance digestive se traduit par des vomissements du type incoercible dans lesquels on reconnaît une faible partie des champignons consommés la veille. Quelques heures plus tard des débâcles diarrhéiques accompagnées de coliques abdominales très douloureuses s'associent aux vomissements.

Le 23 et le 24 octobre. — En plus de la persistance des troubles gastro-intestinaux, on voit s'installer rapidement une anurie complète. Le médecin traitant prescrit un traitement qui consiste d'une part, en une injection de sérum glucosé et salé iso et hypertonique, d'autre part, en injection répétée de novocaïne.

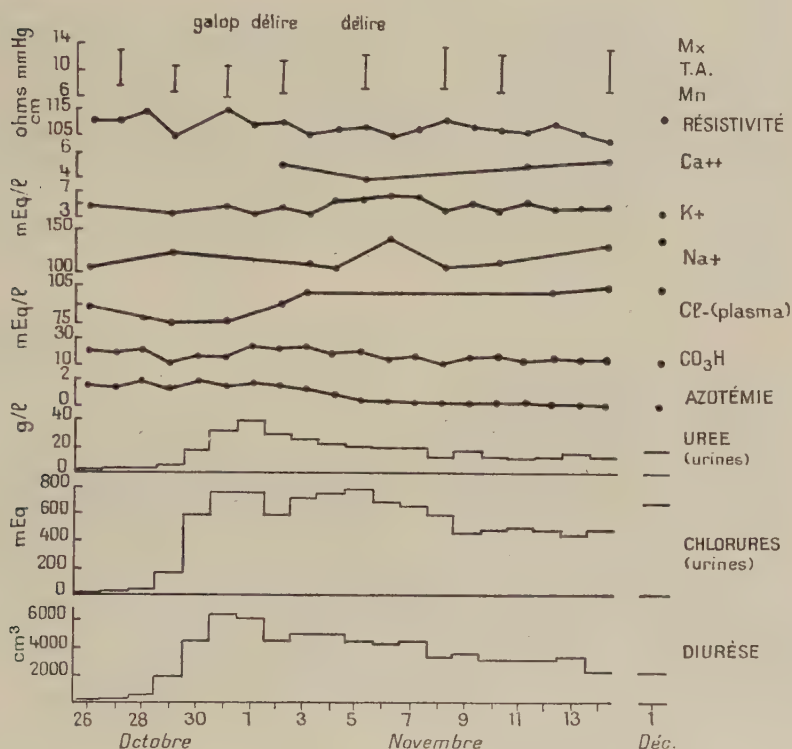
Le 25 octobre. — Les troubles gastro-intestinaux semblent s'atténuer. L'anurie, par contre, est à peu près complète puisque 20 cm³ d'urine seulement sont émis dans la journée. L'état général s'altère progressivement. On note enfin, l'apparition de phénomènes d'algidité.

Le 26 octobre. — Après consultation du professeur P. BOULET et en accord avec le médecin traitant, l'hospitalisation est décidée.

A l'entrée, le malade est entièrement conscient. Il éprouve toutefois une asthénie pseudo-paralytique très marquée. Les vomissements ont cessés mais on constate encore la présence de quelques manifestations abdominales douloureuses sans expulsion. L'examen ne montre aucun signe évident de déshydratation, au contraire, on est surpris de constater une certaine bouffissure de la face sans œdème véritable. La langue est humide, les réflexes sont tous présents et normaux, l'auscultation cardiaque ne révèle aucune modification des bruits. La tension artérielle à ce moment-là est de 13/7. Un cathétérisme vésical pratiqué ce jour-là ne permet de recueillir que quelques cm³ d'urine.

La période qui va suivre sera dominée par l'intensité des perturbations hydro-électrolytiques qui domineront l'histoire de la maladie.

Comme pour l'observation I, nous allons isoler les grands syndromes cliniques observés pour faciliter la lecture de l'exposé.



OBSERVATION II

1° L'ATTEINTE MYOCARDIQUE, ce sera la première manifestation clinique importante, à partir des deuxième et troisième jours de la débacle urinaire. L'auscultation du cœur met en évidence un galop présystolique très net. En même temps, c'est-à-dire, les 30 et 31 octobre, on constate l'apparition de signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique. (Inversion de l'onde T, allongement du segment ST.)

2° TROUBLES PSYCHIQUES. Ils sont constitués essentiellement par une impression d'étrangeté et d'impersonnalité apparaissant les 1^{er}, 2 et 5 novembre. Nous verrons plus loin leur relation étroite avec le taux de la calcémie et le résultat de l'épreuve thérapeutique.

3° LA PARTICIPATION HÉPATIQUE. Elle est ici tout à fait nulle, aucun signe clinique ou humoral ne permet de mettre en évidence une altération hépatique. Le taux de la prothrombine, les tests sérologiques, les électrophorèses, le taux de la bilirubine, tous ces examens sont normaux et n'apportent aucun renseignement complémentaire. L'examen du sang ne montre aucun syndrome hémolytique.

Le malade reçoit malgré tout à titre préventif des injections intra-veineuses d'extrait hépatique pendant 10 jours.

4° L'ATTEINTE RÉNALE. — Comme dans l'observation I, elle est ici encore évidente mais de courte durée. Elle est marquée par :

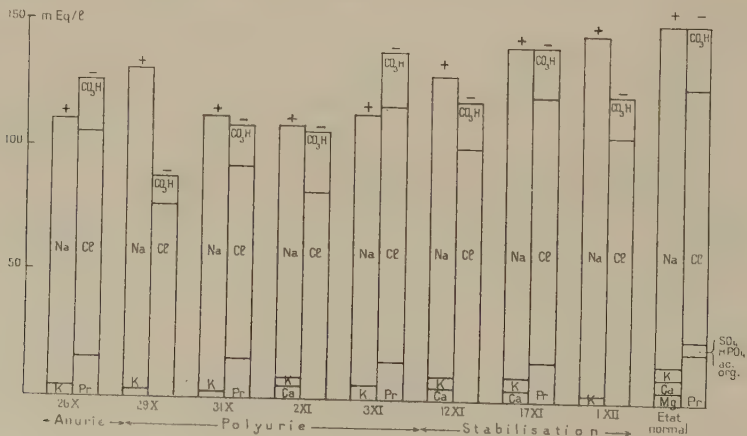
a) Une première phase anurique de 3 jours, suivie d'une période oligurique de 3 jours

b) Un syndrome d'urémie aiguë à traduction clinique manifeste. Le taux d'urée n'excèdera jamais 2 g par litre. Jusqu'au 4 novembre, il restera supérieur à 1 g par litre malgré une diurèse de 2 l par jour atteignant même parfois 6 litres par jour.

c) Un syndrome urinaire très discret mis à part les variations de la diurèse. L'analyse d'urine ne montre que quelques traces d'albumine et la présence de rares cylindres granuleux et de rares hématies. Il faut signaler enfin l'apparition d'une glycosurie légère sans hyperglycémie les 30, 31 octobre, 1^{er} et 2 novembre. Nous verrons plus loin la signification de ce fait.

d) Une phase polyurique. Ce sera la période d'évolution la plus dangereuse de la maladie. C'est au cours de cette phase que l'on observera les manifestations cardiaques et psychiques signalées précédemment.

5° LES PERTURBATIONS ÉLECTROLYTIQUES sont exactement semblables à l'observation I. Les variations de la diurèse sont ici encore très importantes. La quantité d'urine journalière passe en peu de temps de 0 cm³ à 6 l et se maintient à un taux supérieur à 3 l pendant près de 15 jours.



OBSERVATION II

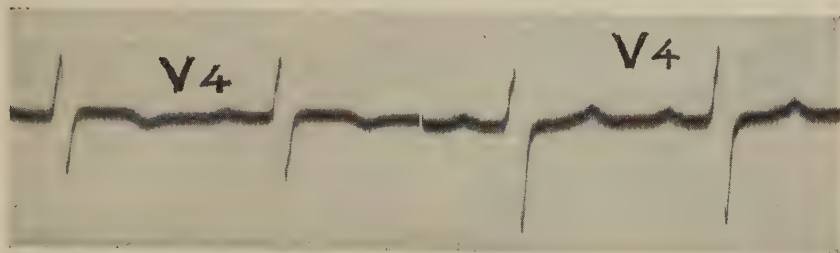
L'hypotonie plasmatique est évidente : mesurée par la résistivité électrique, on obtient initialement 112,8 ohms/cm²/cm. Ce chiffre s'élève par la suite à 115,5. L'hypotonie est constatée dès la phase anurique et se maintient pendant la phase

polyurique malgré la thérapeutique instituée. Le 1^{er} décembre, alors que le malade semble complètement guéri, elle est encore assez basse puisque le chiffre observé à ce moment-là est de 114,8. L'étude de l'ionogramme donne l'explication de cette hypotonie:

a) L'anion Cl^- (chlorémie plasmatique) reste bas jusqu'au 3 novembre. Il se maintiendra par la suite à des chiffres normaux ainsi que la chlorémie globulaire. Le chiffre le plus bas enregistré est de 76 mEq ou 2,70 g les 29 et 31 octobre.

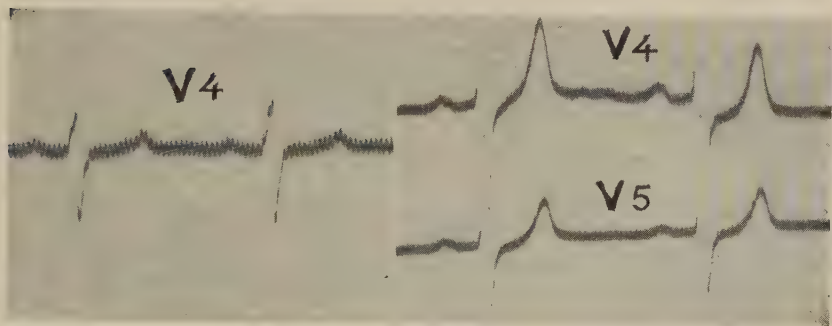
b) L'anion CO_3H^- est l'un des plus perturbés : le chiffre le plus bas est de 12 mEq le 8 novembre. Après la guérison on observera encore des chiffres en-dessous de la normale (17 mEq).

PLANCHE II



30 octobre 53

31 octobre 53



1^{er} novembre 53

2 novembre 53

OBSERVATION II. — Électrocardiogramme en V4.

Le 30 octobre = $QT = VM + 0,05$; onde T négative et asymétrique.

Le 31 octobre : $QT = VM + 0,03$; onde T bifide de normalisation.

Le 1^{er} novembre : $QT = VM$; onde T positive normale.

Le 2 novembre : $QT = VM - 0,03$; aspect hyperkaliémique de l'onde T d'origine thérapeutique. Les électrocardiogrammes successifs objectivent mieux, que dans l'observation I, les diverses étapes de l'effet du K, à partir du tracé d'hypokaliémie.

c) *Les protéines* restent à peu près normales tout au long de l'évolution de la maladie.

d) *Le cation Na^+* reste constamment en dessous des chiffres physiologiques. Le dosage effectué à la période de convalescence sera toutefois normal (142 mEq). Les chiffres les plus bas enregistrés sont : 105 mEq ou 2,42 g le 26 octobre et 103 mEq ou 2,36 g le 4 novembre.

e) *Le cation K^+* est particulièrement bas. 3,4 mEq ou 134 mg constitue les chiffres les plus bas.

f) *Le cation Ca^{++}* n'est pas initialement étudié comme pour l'observation I. Le premier dosage est ici encore effectué lors de l'apparition des manifestations psychiques. Malgré un chiffre normal de la calcémie (5 mEq) l'injection intra-veineuse de gluconate a un effet spectaculaire sur les manifestations délirantes. A l'occasion d'une reprise des troubles, l'hypocalcémie n'a pas pu être mise en évidence et le taux enregistré a été de 4 mEq ou 80 mg.

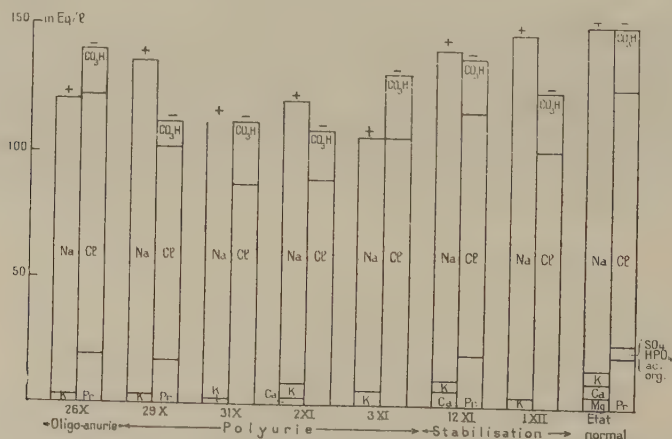
Comme pour le premier malade, on constate un mois après l'intoxication à l'occasion d'un nouvel examen, une apparence clinique tout à fait normale, *les seules anomalies humorales à retenir sont ici les suivantes :*

- Polyurie persistante aux environs de 2 l par jour.
- Une diminution de l'anion CO_3H (17 mEq).
- Une hypokaliémie à 3,9 mEq.
- Une hypocalcémie probable.
- Enfin, une hypotonie plasmatique encore très évidente. La résistivité électrique est de 114,8.

Le 8 janvier, la guérison semble définitive.

OBSERVATION N° III.

Monsieur Jean C..., 21 ans. La similitude d'évolution, chez le père et le fils, intoxiqués dans les mêmes circonstances est tout à fait remarquable; ces deux observations (observation II et III) ne diffèrent que par quelques nuances cliniques et biologiques. L'allure générale des variations est absolument comparable.



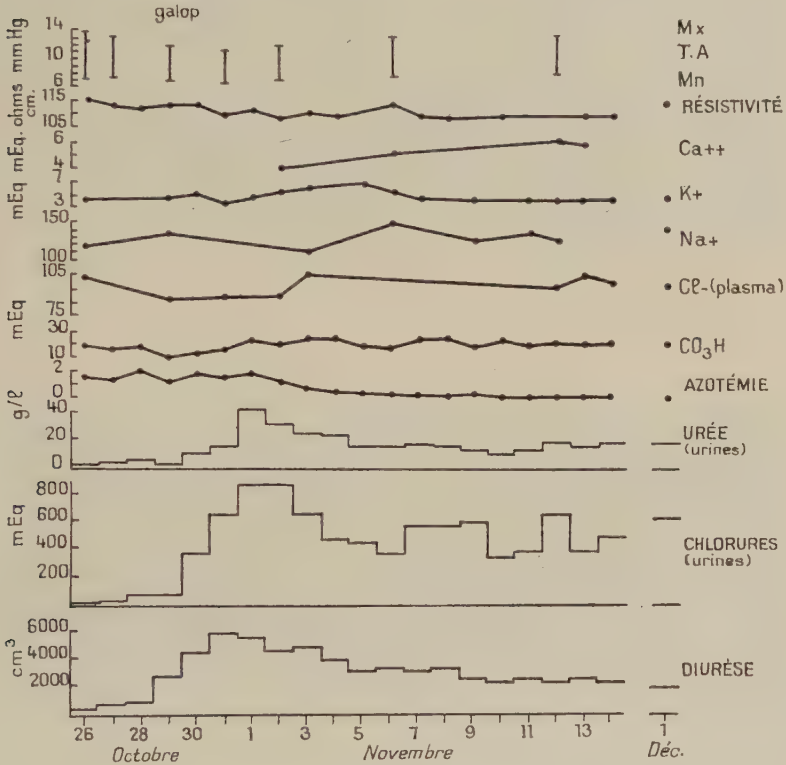
OBSERVATION III

Dans la nuit du 22 au 23 octobre, presque à la même heure que chez Monsieur C... père, on constatait l'apparition des signes digestifs.

Le 23, 24, 25, l'anurie est complète.

Le 26 octobre, le malade est hospitalisé.

L'état clinique à l'entrée dans le Service est à peu près identique à celui du père : la bouffissure de la face est intense sans œdème périphérique, la conscience est entièrement conservée; la tension artérielle est de 14/7; la langue est humide; les réflexes sont présents et normaux; l'auscultation du cœur ne révèle aucune anomalie.



OBSERVATION III

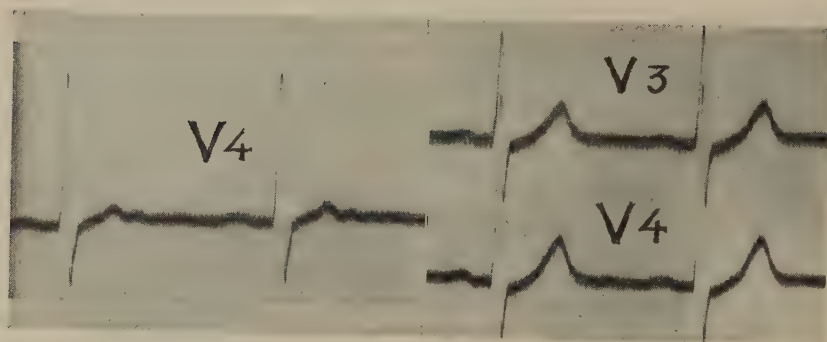
1° L'ATTEINTE CARDIAQUE. — Elle se traduit par un galop présystolique intense le 29 octobre. Les jours suivants l'électrocardiogramme révèle des signes d'ischémie myocardique. Ces troubles répondent parfaitement à un traitement de recharge potassique.

On ne note aucun trouble psychique ni aucune altération hépatique.

2° L'ALTÉRATION RÉNALE. — C'est la plus évidente dans cette observation. Comme pour les précédentes, elle peut se schématiser ainsi :

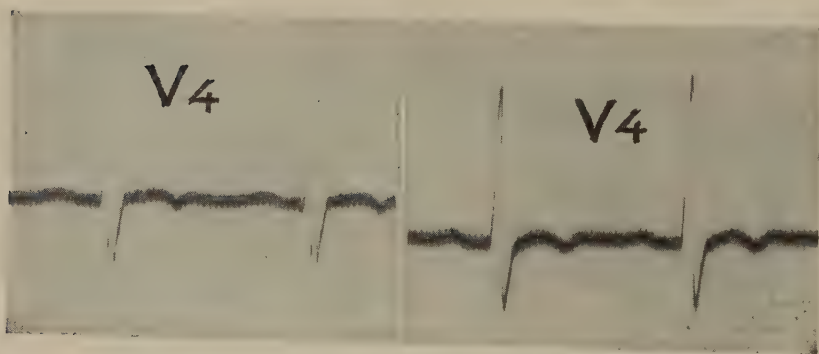
a) Une phase initiale anurique de 3 jours et oligurique de 3 jours;

PLANCHE III



30 octobre 53

31 octobre 53



1^{er} novembre 1953

2 novembre 53

OBSERVATION III. — Électrocardiogramme en V4.

Le 30 octobre : $QT = VM + 0,04$; onde T négative entre deux positivités

Le 31 octobre : $QT = VM + 0,02$; onde T négative.

Le 1^{er} novembre : $QT = VM$; onde T positive bifide.

Le 2 novembre : $QT = VM$; onde T positive normale.

De même que pour l'observation II, on se rend compte aisément des aspects successifs de l'espace QT et de l'onde T en rapport avec le traitement de recharge potassique. Pas d'aspect hyperkaliémique de l'onde T le 2 novembre.

b) *Un syndrome d'urémie aiguë* : le taux maxima d'azotémie est aux environs de 2 grammes;

c) *Un syndrome urinaire* se caractérisant presque uniquement par les variations de la diurèse. En outre, on constate une glucosurie inférieure à 10 g sans hyperglycémie correspondante les 28 et 29 octobre.

d) *Une phase polyurique* débutant le 29 octobre. Ici encore elle constituera la période la plus critique de la maladie.

3° LES PERTURBATIONS ÉLECTROLYTIQUES, sont les plus anormales de toutes. On observe les mêmes variations de la diurèse ainsi que les mêmes variations dans les anions et les cations que chez Monsieur C... père.

Le 1^{er} décembre, l'examen clinique est strictement négatif, on ne retient que la persistance de quelques anomalies humorales.

— Une polyurie de 2 l par jour;

— Une diminution du CO_3H (21 mEq);

— Une hypokaliémie discrète (4,3 mEq).

— Une hypotonie plasmatique s'exprimant par une résistivité électrique à 113;

Le 6 janvier, la guérison est définitive.

Les 3 malades, dont nous venons de donner les observations, ont été victimes d'une intoxication par les champignons. Il est intéressant de faire plusieurs remarques à propos de ces observations :

1° La similitude d'évolution de l'intoxication chez les 3 malades :

— Le caractère accidentel de l'intoxication;

— L'incubation silencieuse de 12 heures;

— L'importance des signes digestifs;

— L'altération de l'état général;

— Les signes rénaux avec leurs 2 phases distinctes :

a) Phase anurique de 3 jours et oligurique de 3 jours;

b) Phase polyurique.

2° L'importance des perturbations hydro-électrolytiques avec leur maximum d'intensité à la phase polyurique de l'intoxication. L'hypotonie plasmatique est constante et domine l'évolution biologique tout au long de la maladie.

3° La faible importance de la participation hépatique dans l'observation I; son absence complète dans l'observation II et III. Est-ce à dire qu'il faut mettre en doute la nature du champignon en cause? L'amanite phalloïde et ses principales variétés viveuse et printanière, l'entolome livide, la lépiote helvéolée? Aucun argument ne permet de répondre à cette question. Toutefois, les symptômes observés, en particulier l'incubation silencieuse de 12 h, ainsi que la couleur blanche des champignons plaident en faveur d'une véritable intoxication phalloïdienne. Par ailleurs l'institution d'un traitement précoce de protection hépatique peut suffire à expliquer cette anomalie.

Avant d'entreprendre l'étude des perturbations hydro-ioniques observées au cours du syndrome phalloïdien, il semble qu'il soit nécessaire de rappeler ici, quoique brièvement, les principales caractéristiques des champignons mortels.

A. — LES TROIS CHAMPIGNONS MORTELS SONT DES AMANITES

1^o LES AMANITES SONT CARACTÉRISÉES PAR :

- Leur chair tendre à saveur généralement agréable;
- Leur port éloquent;
- Leurs lamelles blanches;
- Un collier ou anneau au sommet du pied;
- Une volve ou des bourrelets à la base du pied;
- Des spores toujours blanches.

2^o LES TROIS AMANITES MORTELLES ONT :

- Une *volve membraneuse* en forme de sac en partie enterrée (d'où la nécessité de cueillir les champignons avec un couteau);
- Un anneau parfois fugace;
- Des lames blanches;
- Une odeur et une saveur plutôt agréables;
- Presque toujours, elles sont attaquées par des limaces;
- Enfin, elles ne noircissent pas lorsqu'on les chauffe en présence d'une pièce d'argent.

Quelles sont ces amanites?

a) *L'amanite phalloïde* ou « *Amanita Phalloïdès* » à chapeau le plus souvent jaune verdâtre, quelquefois ocracé, olive ou blanc, toujours finement rayé de fibrilles soyeuses et rayonnantes.

b) *L'amanite printanière* ou « *Amanita verna* ». Elle est blanche ou un peu ocrée au centre du chapeau.

c) *L'amanite vireuse* ou « *Amanita virosa* ». Elle est d'un blanc neige et se distingue de la variété « *verna* » par son pied pelucheux, son chapeau en cloche et frangé au bord.

B. — TOUTES LES AMANITES NE SONT PAS TOXIQUES

Tout amateur de champignons doit pouvoir reconnaître instantanément une Amanite; ce genre étant représenté par des espèces excellentes et par d'autres particulièrement toxiques. L'orange des Césars ou Amanite Impériale est un champignon remarquable par l'élégance de ses formes, la richesse de son coloris, la finesse de sa chair et la délicatesse de son parfum. Excellent quelle que soit la façon dont on l'accomode, il se prête particulièrement à toutes les combinaisons culinaires dans lesquelles le cuisinier désire faire apprécier ses talents. C'est le champignon des gourmets raffinés. Par contre l'Amanite phalloïde est le champignon mortel par excellence. Elle

est responsable de la majorité des cas d'empoisonnement. On comprend l'importance de connaître avec précision les caractères des champignons que l'on cueille. En mycologie, il ne faut pas d'à peu près.

La présence de volve et sa forme si caractéristique sont les deux caractères qui permettront toujours d'éviter des confusions lourdes de conséquences. La nécessité de connaître le caractère volve, d'y penser chaque fois que l'on cueille un champignon, de l'enseigner aux enfants pour en populariser la notion sont les seuls moyens d'arriver à supprimer les empoisonnements mortels. Personne ne devrait ignorer l'existence de l'Amanite phalloïde et sa redoutable toxicité.

ÉQUILIBRE HYDRO-IONIQUE ET SA RÉGULATION

C'est à Claude BERNARD le premier que nous devons la notion de fixité du milieu intérieur : « Nous devons distinguer avec soins, écrit-il, les milieux cosmiques ou extérieurs entourant l'individu tout entier et les milieux organiques ou intérieurs en contact immédiat avec les éléments anatomiques qui composent l'être vivant. Tous les mécanismes vitaux, quelques variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, l'unité des conditions de la vie dans le milieu intérieur. » Il dit encore : « La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante. »

Nous allons voir successivement dans ce chapitre :

- 1^o La répartition de l'eau dans l'organisme;
- 2^o Notations utilisées pour exprimer la concentration des substances dissoutes : Milliéquivalents et milliosmoles;
- 3^o Constitution électrolytique des deux secteurs extra et intra-cellulaires;
- 4^o L'équilibre hydro-électrolytique chez l'homme et son mécanisme de régulation et de contrôle.

I. — RÉPARTITION DE L'EAU DANS L'ORGANISME

L'eau du corps représente, chez un adulte normal, les deux tiers de son poids corporel, soit environ 65 p. 100 — on peut observer des variations allant de 55 à 70 p. 100. Il est à signaler que chez le nourrisson, la teneur en eau est de 75 p. 100 du poids du corps. Un des facteurs essentiels de variation de ce pourcentage, réside dans la teneur de l'organisme en graisses. Par ailleurs, on note des variations dans cette répartition en rapport avec tel ou tel organe :

Plasma	90 %
Sang total	80 %
Reins	80 %
Muscles striés	75 %
Globules rouges	65 %
Os et tissu graisseux ...	25 %

D'après GAMBLE, on distingue dans l'organisme deux grands secteurs de répartition hydrique, différents d'ailleurs par les substances qui y sont dissoutes, le secteur extra-cellulaire et intra-cellulaire.

A. — EAU INTRA-CELLULAIRE

Le volume de l'eau cellulaire, calculé par la différence entre l'eau totale et l'eau extra-cellulaire, représente environ 40 à 50 p. 100 du poids du corps. Cette eau intra-cellulaire dissout les protéines du protoplasme cellulaire, les phosphates, les sulfates, le magnésium et le potassium. C'est le potassium, l'électrolyte le plus important du milieu intra-cellulaire.

B. — EAU EXTRA-CELLULAIRE

Le secteur extra-cellulaire, obtenu à partir de la mesure de l'espace de diffusion de certaines substances, est évalué à environ 20 p. 100 (15 p. 100 liquides interstitiels et 5 p. 100 pour le plasma).

1^o LE LIQUIDE PLASMATIQUE : il contient 2 sortes de substances :

1^o Les électrolytes dissociés en anions et cations en particulier, chlorure de sodium et bicarbonate de sodium.

2^o Les protéines plasmatiques avec le groupe de la sérum albumine et le groupe des globulines.

Ce sont les protides dont la présence à forte concentration sont le caractère distinctif du plasma par rapport aux liquides interstitiels.

2^o LE LIQUIDE INTERSTITIEL (y compris la lymphe, et le liquide céphalo-rachidien). Il ne contient que des électrolytes : Chlore, Sodium et ion-bicarbonate.

Leur teneur insignifiante en protéines explique la différence de concentration en sodium par rapport au plasma.

Ces différences de constitution entre le secteur intra-cellulaire et le secteur extra-cellulaire *ne sont que la résultante des propriétés des membranes qui les entourent.*

a) *La membrane des vaisseaux sanguins* est perméable à l'eau et aux électrolytes et imperméable aux grosses molécules protéiques du plasma. Elle assure ainsi la différence de constitution entre le liquide plasmatique et les liquides interstitiels.

b) *La membrane cellulaire*, par son imperméabilité aux substances dissoutes dans les liquides extra-cellulaires, permet la différence entre le liquide cellulaire et interstitiel. En réalité, les données actuelles sont plus en faveur d'une différence dans la vitesse et le degré de pénétration des corps dissous que d'une imperméabilité à telle ou telle substance. Cette perméabilité relative est utilisée pour le dosage des différents secteurs.

II.— NOTATIONS UTILISÉES : MILLIÉQUIVALENT ET MILLIOSMOLE

Le pouvoir osmotique d'un corps dépend du nombre des particules (molécules ou ions) par unité de volume et non du poids de ses particules. Il sera donc plus juste et aussi plus pratique de remplacer la concentration pondérale exprimée en gramme et milligramme par la concentration ionique exprimée en milliéquivalent (mEq) et en milliosmole (mosM).

— *Le milliéquivalent* est l'unité pour exprimer la valeur respective des anions et des cations dans l'équilibre acide-base. A un milliéquivalent acide se combine un milliéquivalent basique.

On calcule la concentration en mEq en divisant la concentration en milligrammes par le poids atomique (ou pour les ions complexes, par la somme des poids atomiques) et en multipliant par la valence chimique. D'où on peut écrire l'expression suivante :

$$X \text{ mEq/l} = \frac{P \text{ mg/l} \times V}{P.A.}$$

— P.A. = Poids atomique ou somme des poids atomiques pour les ions complexes.

— V. = Valence chimique.

— *Une milliosmole* représente la millième partie de la pression osmotique exercée par une molécule gramme. C'est l'unité utilisée pour exprimer la pression osmotique. On passera de l'expression mg à l'expression en mosM, par la formule suivante :

$$X \text{ mosM/l} = \frac{P \text{ mg/l}}{P.A.}$$

Nous voyons d'après ces deux formules que milliosmole et milliéquivalent sont identiques pour les ions monovalents tels que le Cl^- et le Na^+ mais différents pour les ions plurivalents tels que SO_4^{--} et Ca^{++} .

Donc — pour les ions monovalents : valeur en mEq = Valeur mosM.

— pour les ions bivalents : valeur en mosM = $\frac{\text{Valeur mEq}}{2}$

etc...

Pour les protéines, on passera de la notation en gramme à la notation en mEq par la formule suivante :

$$\text{Taux en g/l} \times 0,243 = \text{taux en mEq}$$

Pour le CO_3H^- que l'on exprime habituellement en volume p. 100 de réserve alcaline, on obtiendra la notation en mEq par l'équation suivante :

$$\frac{\text{R.A. en vol. p. 100}}{2,22} = \text{Taux en mEq de } \text{CO}_3\text{H}^-$$

III. — CONSTITUTION ELECTROLYTIQUE DES DEUX SECTEURS

La concentration ionique, d'après GAMBLE et divers auteurs, des divers milieux de l'organisme, exprimée en mEq, est la suivante :

1^o SECTEUR EXTRACELLULAIRE :

a) *Liquide plasmatique.*

Cl^-	103	Na^+	142
CO_3H^-	27	K^+	5
PO_4H^-	2	Ca^{++}	5
SO_4^{--}	1	Mg^{++}	3
AC organiques	6		
Protéines	16		

nous aurons en plus les substances non ionisées diverses : urée, glucose, CO_3H_2 .

L'équilibre entre les anions d'un côté et les cations de l'autre est identique. Si nous faisons la somme des mEq des 2 colonnes, le résultat numérique sera le même. Ainsi la neutralité électrique indispensable à la vie est assurée.

b) *Liquide interstitiel.*

Cl^-	110	Na^+	132
CO_3H^-	27	K^+	5
PO_4H^-	2	Ca^{++}	5
SO_4^{--}	1	Mg^{++}	3
AC organiques	6		
Protéines	0,5		

on constate, pour les liquides interstitiels que les taux de Cl et de Na ne sont pas identiques à ceux du plasma. La diminution du taux des protéines rétablit l'équilibre entre la colonne des anions et des cations. C'est là que réside la différence essentielle avec le plasma.

Quoi qu'il en soit, cette différence reste conforme aux règles de Donnan qui régit l'équilibre des anions et des cations de part et d'autre

d'une membrane dialysante. Il est à noter que le liquide céphalo-rachidien est très proche comme composition du liquide interstitiel.

2° SECTEUR INTRA-CELLULAIRE.

PO_4H^{--}	80	K^{+}	115
SO_4^{--}	20	Mg^{++}	35
CO_3H^{-}	12	Na^{+}	20
Cl^{-}	6		
Ac organiques	20		
Protéines.....	32		

Là encore nous voyons que le total en mEq du côté des anions est égal à celui des cations. Une réserve est à faire ici car dans le dosage d'un tissu, il est difficile de faire la part de ce qui revient au secteur cellulaire et au secteur extra-cellulaire. De plus, cette composition subit des variations plus ou moins importantes selon les tissus considérés. C'est le muscle et le foie qui ont la composition la plus proche du schéma de GAMBLE.

IV — L'ÉQUILIBRE HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE ET SON MÉCANISME DE RÉGULATION ET DE CONTROLE

L'équilibre normal hydroélectrolytique de l'organisme nécessitera deux conditions :

1° *L'équilibre entre les entrées et les sorties* d'eau et d'électrolytes. La perturbation dans cet équilibre entraînera un rentissement et une modification dans l'équilibre interne global de l'organisme.

2° *Équilibre à l'intérieur même de l'organisme* entre les deux grands secteurs intra et extra-cellulaires.

A. — ÉQUILIBRE DES ENTRÉES ET DES SORTIES

Cet équilibre se fera entre ingesta et excreta (GAMBLE). Il est important de constater que le volume de ces entrées et de ces sorties est relativement faible chez l'adulte par rapport aux réserves hydriques de l'organisme (1/20^e environ). Chez l'enfant au contraire, les pertes quotidiennes sont égales à la moitié des réserves extra-cellulaires (GAMBLE) (15). Ceci explique d'ailleurs la gravité de ces dernières dans les cas de déshydratation. Nous n'insisterons pas sur les ingesta, ils sont constitués par les boissons (1.000 cm³ environ), l'eau d'origine

alimentaire (1.000 cm³ environ) et enfin, l'eau résultant des phénomènes d'oxydation (300 cm³ environ). Du point de vue excrète, cet équilibre sera assuré par divers mécanismes que nous allons rapidement passer en revue : la peau, l'appareil digestif, les poumons et le rein.

1° LA PEAU. — Au niveau du revêtement cutané, on observe deux phénomènes principaux :

— La perspiration, véritable respiration transcutanée. Il s'agit d'une élimination surtout aqueuse de 600 cm³ environ par jour.

— La transpiration, elle est très variable du point de vue quantitatif de 0 à plusieurs litres. C'est une solution hypotonique contenant surtout du Cl (20 à 90 mEq) du Na (30 à 100 mEq) et un peu de K (5 à 15 mEq). Dans certaines circonstances, elle peut être responsable d'une perte hydrosaline non négligeable.

2° L'APPAREIL DIGESTIF. — Les déperditions au niveau des muqueuses digestives, sont insignifiantes chez un sujet normal du fait de la réabsorption presque totale qui se fait au niveau de l'intestin.

— Sécrétions digestives .	7 à 9 l par 24 heures
— Sécrétions salivaires .	1.500 cm ³ par 24 heures
— Liquide gastrique . . .	2.500 cm ³ par 24 heures
— Bile	500 cm ³ par 24 heures
— Liquide pancréatique.	700 cm ³ par 24 heures
— Liquide intestinal . . .	3.000 cm ³ par 24 heures

Par contre, la diarrhée et les vomissements peuvent constituer des pertes considérables surtout lorsqu'ils atteignent une certaine intensité.

Les vomissements entraîneront une perte importante de Cl et de Na, pouvant aboutir à un état d'alcalose grave.

Les diarrhées s'accompagnent surtout d'une fuite du bicarbonate de soude aboutissant à un état d'acidose.

3° LES POUMONS. — La perspiration pulmonaire est constituée par l'eau qui sature l'air expiré. Cette quantité est proportionnelle à la ventilation [BURCH (8)]. Cette perte d'eau est évaluée chez l'adulte normal à environ 400 à 500 cm³ par 24 h et augmente en cas de polypnée.

— La respiration pulmonaire joue par ailleurs, un rôle important dans la régulation de l'équilibre acido-basique en faisant varier la tension de CO₂, au niveau de l'air alvéolaire par modification du rythme respiratoire. Nous verrons à propos des électrolytes et de leurs rôles dans l'organisme l'importance que joue la ventilation pulmonaire dans la régulation de la réserve alcaline par l'intermédiaire de l'ion CO₃H⁻.

4° LE REIN. — Un sujet normal élimine en moyenne par les reins : 1200 à 1500 cm³ d'eau par 24 heures. HOMER SMITH a écrit : « la composition du sang et du milieu intérieur est déterminé non par ce que la bouche

absorbe, mais par ce que le rein garde ». Il est admis généralement aujourd'hui que l'élimination urinaire se fait par deux fonctions principales : filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire. Cette dernière comporterait 2 phases : une réabsorption passive ou obligatoire, liée à la réabsorption saline et, ce faisant, par phénomènes osmotiques, au niveau du tube proximal et une réabsorption active ou facultative qui compléterait la première et se ferait sous la dépendance de l'hormone antidiurétique du lobe postérieur de l'hypophyse. Elle s'effectuerait au niveau du tube distal [SMITH (34-35)].

Par jour, il passe par les glomérules : 200 l environ d'ultra-filtrat plasmatique alors que la diurèse journalière est de 1500 cm³. On se rend compte de l'importance de la réabsorption tubulaire puisque 99 p. 100 du filtrat plasmatique sont réabsorbés au niveau des tubes.

Le rein assure dans l'organisme, 3 fonctions essentielles :

a) *Élimination des déchets.*

Elle porte sur des substances neutres telles que l'urée. Elle entraîne obligatoirement la fuite d'ions acides : sulfate, phosphate, acide organique, qui sont les produits terminaux du métabolisme cellulaire.

b) *Contrôle de la balance hydrique.*

La quantité d'urine éliminée chaque jour peut varier de quelques cm³ à plusieurs litres. Elle dépend de la quantité d'apport liquidien exogène ainsi que des besoins internes de l'organisme. Une diurèse minima de 400 cm³ est nécessaire à l'excrétion quotidienne des substances normalement éliminées.

c) *Contrôle acido-basique.*

Comment le rein agit-il sur le contrôle de l'équilibre acido-basique.

— a) Substitution aux ions Na surtout combinés aux acides organiques dérivant du métabolisme protidique et lipidique d'ions NH₄⁺ ou ions H⁺ disponibles à partir des acides aminés, d'où excrétion d'acides sans perte de sodium.

— b) Dans le cas inverse, élimination d'un excès de base par combinaison aux acides excrétés. Véritable système tampon : donc le rein normal :

— S'il y a acidose... urines riches en ammoniaque avec économie de base;

— S'il y a alcalose... urines riches en bicarbonate avec perte minimum de chlore;

— En cas d'insuffisance rénale, on aura :

— 1^o une perte de cette fonction d'ammoniogénèse;

— 2^o des urines émises avec un P.H. constant.

B. — ÉQUILIBRE ENTRE MILIEUX INTRA ET EXTRA CELLULAIRES

Cet équilibre est réalisé par la membrane cellulaire. Nous avons vu précédemment que la perméabilité cellulaire dépend en réalité de plusieurs facteurs et l'imperméabilité aux électrolytes n'est que relative.

1^o Il s'agit plutôt d'une *différence de vitesse de diffusion à travers cette membrane* : tout mouvement d'eau allant soit vers la cellule, soit vers le milieu extra cellulaire, s'accompagnant d'un passage d'électrolyte à travers la membrane. Il semble toutefois que ce soit l'eau qui tende par son entrée ou sa sortie à rétablir l'équilibre lorsqu'il y a perturbation dans l'un ou l'autre des deux systèmes.

Le Na ion fondamental du milieu extra cellulaire, s'oppose au K ion fondamental du milieu intra cellulaire. La vitesse de diffusion du K à travers la membrane cellulaire est 7 fois plus rapide que celle du Na.

2^o Il faut faire intervenir aussi l'activité métabolique cellulaire. En règle générale, on pense actuellement que tous phénomènes d'anabolisme cellulaire s'accompagne d'une augmentation du K cellulaire et inversement.

3^o DONNAN fait intervenir le rôle du P.H. plasmatique. L'alcalose entraînant une diminution du K cellulaire avec augmentation du Na dans les tissus. L'acidose produisant un effet inverse.

4^o Enfin, la teneur du plasma en électrolytes agit aussi sur la composition du milieu cellulaire. L'hypokaliémie favorisant la rétention du Na, l'hyperkaliémie sa fuite.

Quoiqu'il en soit, les échanges d'eau entre les deux secteurs principaux de l'organisme obéissent aux lois qui régissent les phénomènes d'osmose :

a) Tout mouvement d'eau se faisant de la solution la moins concentrée vers la plus concentrée;

b) Toutes variations, dans la composition d'un secteur entraîne obligatoirement une modification dans l'autre secteur qui tend à rétablir l'équilibre perturbé.

On se doit toutefois, de faire quelques réserves. Il est possible, en effet, d'observer d'après les travaux récents d'HAMBURGER, des troubles primitifs d'hydratation cellulaire, en dehors de toute variation du milieu extra cellulaire. Nous verrons plus loin le rôle qu'a joué cette hyperhydratation cellulaire primitive, dans le mécanisme physio-pathologique des trois intoxications fongiques, que nous avons rapportées dans ce travail.

PERTURBATIONS HYDRO-ELECTROLYTIQUES AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE EN GÉNÉRAL

Après avoir vu dans le chapitre précédent l'eau et les électrolytes, et l'équilibre hydro-électrolytique qui en découle, nous allons maintenant aborder l'étude des troubles de cet équilibre au cours de l'insuffisance rénale aiguë. Nous avons vu que toute perturbation portant sur l'un des deux secteurs hydriques, retentissait obligatoirement sur l'autre secteur. A ces phénomènes correspondent en clinique des syndromes bien déterminés quant à leur expression clinique et biologique. Le syndrome d'hypertonie osmotique extra cellulaire s'accompagnera d'une déshydratation du secteur cellulaire, le syndrome d'hypotonie osmotique extra cellulaire s'accompagnera d'une hyper-hydratation du secteur cellulaire. Enfin, dans certains cas d'insuffisance rénale aiguë, on pourra observer un syndrome d'hypotonie-osmotique sans diminution parallèle de la pression osmotique du plasma. Ce syndrome correspond à une souffrance cellulaire et se traduit par des phénomènes d'hyperhydratation cellulaire primitive. Nous avons emprunté le plan et les idées directrices de ce chapitre aux remarquables travaux d'HAMBURGER sur l'insuffisance rénale aiguë [HAMBURGER (16)]. Nous allons voir dans un premier paragraphe les notions de résistivité plasmatique et de pression osmotique efficace du plasma et leur mesure.

I. — RÉSISTIVITÉ ET PRESSION OSMOTIQUE EFFICACE

A. — MESURE DE LA RÉSISTIVITÉ PLASMATIQUE

La résistivité d'une solution est la résistance qu'oppose cette solution à un courant qui passe entre deux électrodes que l'on plonge dedans. En réalité, il vaut mieux parler de conductivité électrique; la résistivité se mesurant par la conductivité et étant l'inverse de cette dernière.

Cette mesure se fait à l'aide de deux électrodes de platine, plongeant dans le plasma et reliée à un appareil de mesure ou Pont de Wheatstone, les conditions optima de mesure se font à la température de 37°, ou à toute température à condition de la préciser.

Dans ces conditions techniques, la résistivité du plasma normal est de 72 ohms/cm²/cm, plus ou moins 2 p. 100 d'erreur. (L'ohms/cm²/cm est égal à la résistance d'une colonne liquidienne de 1 cm² de section et de 1 cm de long.) La résistivité plasmatique n'est fonction que des seuls électrolytes du plasma. Elle n'est pas influencée par les substances non ionisées telles que l'urée et le glucose. Par conséquent, elle suit assez fidèlement la pression osmotique efficace plutôt que la pression osmotique totale. On peut donc la considérer comme une mesure précise reflétant la concentration ionique par litre de plasma.

B. — MESURE DE LA PRESSION OSMOTIQUE EFFICACE CRYOSCOPIE

La pression osmotique efficace du plasma représente la pression osmotique totale moins la pression osmotique exercée par l'urée. On comprend pourquoi elle suivra exactement les variations de la résistivité plasmatique. Par ailleurs, cette notion de pression osmotique efficace est importante au cours de l'insuffisance rénale aiguë ou la rétention des corps azotés plus ou moins importante risquerait de fausser les résultats. On peut en effet, observer dans ces cas là une pression osmotique totale, augmentée, coexistant avec une pression osmotique efficace normale ou même diminuée. Pour mesurer la pression osmotique totale du plasma le procédé le plus simple en clinique est la cryoscopie.

On prélève le sang sur héparine en utilisant une dose minime, (0,5 mg ou 0,1 cm³ d'héparine à 5 p. 100 pour 10 cm³ de sang.). On centrifuge et on place dans le cryoscope une quantité suffisante de plasma. Nous ne nous étendrons pas sur les détails techniques ainsi que sur les précautions à prendre pour éviter le maximum d'erreur; Les résultats de ces mesures s'expriment soit en abaissement de degré cryoscopique (chiffre normal — 0°56), soit en milliosmole (chiffre normal 300 à 310 mosM par litre de plasma).

La conversion est simple : chaque centième de degré cryoscopique correspond à 5,4 mosM.

Pour avoir la valeur de la pression osmotique correspondant à l'urée, il suffit de multiplier le taux d'urée du plasma (en gramme par litre) par 0,03 pour avoir le résultat en degré cryoscopique ou par 16 pour l'avoir en mosM. Chez le sujet normal :

Pression osmotique totale : 300 mosM correspondent à — 0°56

Urée sanguine 0,30, ce qui correspond :

En °.cryoscopique..... $0,30 \times 0,03 = 0°01$

En mosM $0,30 \times 16 = 4,8$

d'où pression osmotique efficace : 0°55 ou : 295,2 mosM.

II. — SYNDROME DE DYSTONIE OSMOTIQUE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE

Avec HAMBURGER nous appellerons syndrome d'hypertonie osmotique du plasma, les perturbations cliniques et humorales en rapport avec une élévation de la pression osmotique efficace du plasma. Au contraire, nous donnerons le nom de syndrome d'hypotonie osmotique, aux perturbations cliniques et humorales en rapport avec une baisse de la pression osmotique efficace du plasma. Toutefois, toutes les combinaisons entre hydratations extra-cellulaires et cellulaires peuvent être rencontrées. La déshydratation et l'hydratation extra-cellulaire peuvent se voir isolées. Par contre, les troubles de l'hydratation du secteur cellulaire s'associe le plus souvent aux troubles inverses dans le secteur extra-cellulaire. Enfin, dans certaines circonstances, il est possible d'observer des troubles d'hydratation ou de déshydratation globale touchant en même temps les secteurs cellulaire et extra-cellulaire.

A. — SYNDROME D'HYPERTONIE OSMOTIQUE AVEC DÉSHYDRATATION CELLULAIRE

1^o CIRCONSTANCES GÉNÉRALES D'APPARITION.

L'hypertonie osmotique se rencontrera essentiellement chez des sujets ayant conservé une diurèse assez abondante alors que l'apport exogène de liquide est minime.

Cela explique la rareté de ces syndromes dans les néphrites aiguës et dans l'anurie. On l'observera en revanche dans certaines circonstances (coma infectieux ou diabétique) apparaissant sur un état rénal antérieur par conséquent sur un rein incapable de corriger l'état d'hypertonie. On peut le voir enfin dans certains états neurologiques où l'hypothèse d'un trouble du mécanisme régulateur central peut être invoqué.

2^o ÉTUDE CLINIQUE.

Le syndrome d'hypertonie osmotique se compose de signes digestifs nerveux, respiratoires et généraux.

a) *Signes digestifs.* — La soif est le plus important des symptômes; elle ne manque jamais. D'ordinaire, elle est très vive et s'associe à une *sécheresse de la langue*. Elle suit habituellement les variations de la pression osmotique, par contre, les nausées, les vomissements et la diarrhée sont rares chez ces malades. L'anorexie est habituelle surtout pour les aliments solides.

b) *Signes nerveux*. — Ils n'apparaissent que dans les syndromes d'hypertonie avec déshydratation accentuée. Un certain état de somnolence entrecoupé de périodes d'agitation et de crampe musculaire peut être observé. Cet état de somnolence peut même aller jusqu'au coma. Il s'agit alors d'un état très sévère souvent irréversible.

c) *Signes respiratoires*. — Certains malades présentent des irrégularités du rythme respiratoire avec des phénomènes dyspnéiques. Ce rythme peut parfois être voisin du type Cheyne-stokes. Il est important de signaler que cette dyspnée demeure habituellement siné-matéria.

d) *Signes généraux*. — La baisse de l'état général est proportionnelle à l'intensité de la déshydratation. La fièvre, sans infection apparente, est à peu près constante et cède en général avec la baisse de la pression osmotique consécutive au traitement. Enfin, on observe une chute de poids importante et rapide.

e) *Œdèmes*. — L'œdème périphérique se rencontre d'une façon variable. MACH (28) a fait remarquer le contraste de la langue desséchée et de la soif vive avec des espaces interstitiels surchargés d'eau.

3° SYMPTOMES BIOLOGIQUES.

La pression osmotique du plasma, diminuée de la pression osmotique exercée par l'urée, est malgré tout nettement élevée. Les résultats en degrés cryoscopiques, sont habituellement entre 0°60 et 0°62, correspondant à une pression osmotique efficace de 325 à 335 mosM par litre.

La résistivité est habituellement diminuée dans les mêmes proportions. HAMBURGER signale à propos du syndrome biologique d'hypertonie osmotique deux faits importants :

— Les 3 électrolytes qui détiennent normalement la responsabilité des 9/10 de la pression osmotique efficace, à savoir, Na^+ , Cl^- , CO_3H^- , sont loin d'être constamment en excès dans le syndrome d'hypertonie osmotique.

— La différence qui sépare la somme de pression osmotique du ($\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Mg} + \text{Cl} + \text{CO}_3\text{H} + \text{PO}_4\text{H} + \text{SO}_4 + \text{protéines}$) de la pression osmotique totale déterminée par des procédés physiques, tend à augmenter dans certains cas d'insuffisance rénale aiguë.

Par conséquent, on observe non seulement une modification de la pression osmotique totale, mais encore une modification dans la structure osmotique du plasma.

4° PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME D'HYPERTONIE OSMOTIQUE.

Deux questions se posent immédiatement à l'esprit :

1. — *Est-ce l'hypertonie osmotique qui est responsable des symptômes observés ou faut-il incriminer un autre processus?*

La plus grande majorité des malades présentant le syndrome d'hypertonie osmotique ont en général une azotémie élevée. Pourtant HAMBURGER et ses collaborateurs ont constaté une amélioration clinique surprenante par administration d'eau et de solution hypotonique alors que l'azotémie ne se trouve pas modifiée. Ils ont même pu faire apparaître ou disparaître les symptômes cliniques en arrêtant ou en reprenant le traitement alors que le taux de l'urée ne variait pas;

De tels faits semblent bien montrer la réalité de ce syndrome, et la responsabilité des signes cliniques qu'on lui a attribués.

2. — *Par quel mécanisme intervient l'hypertonie osmotique?*

Nous avons vu que toutes modifications du secteur extra-cellulaire entraînaient une variation correspondante dans le secteur cellulaire tendant à atténuer la perturbation osmotique qui les a provoquées.

A l'hypertonie plasmatique, vient s'ajouter une déshydratation du secteur cellulaire par passages d'eau de la cellule vers les milieux extérieurs, c'est-à-dire, du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré.

B. — SYNDROME D'HYPOTONIE OSMOTIQUE

Ce syndrome d'hypotonie osmotique s'accompagne d'une baisse de la pression osmotique efficace du plasma, la pression osmotique totale pouvant être pathologiquement élevée.

1° CIRCONSTANCES FAVORISANT L'APPARITION DE CE SYNDROME.

Deux conditions sont nécessaires pour la réalisation de ce syndrome :

— Soit une perte d'électrolyte extra-cellulaire;

— Soit une surcharge en eau.

a) La première condition se rencontre surtout dans les néphrites aiguës et les anuries, avec vomissements ou diarrhées.

Les vomissements entraînant une perte de chlore [RUDOLPH (32)] et la diarrhée une fuite de chlore et de Na [MERKLEN et ses collaborateurs (29)].

b) La surcharge en eau s'observe très souvent dans l'anurie et dans les néphrites aiguës avec oligurie.

On se rend compte de l'importance de l'anurie dans l'apparition du syndrome d'hypotonie osmotique. Ceci s'explique car l'anurique ne réduit ses boissons que plusieurs jours après qu'il a cessé d'uriner.

Cependant, HAMBURGER signale l'apparition de certaines anuries sans chute de la pression osmotique efficace du plasma. L'hypotonie plasmatique est réalisée par passage des électrolytes extra-cellulaires, vers le secteur cellulaire. Le passage d'ions s'accompagne en même temps

d'une pénétration d'eau à l'intérieur de la cellule, réalisant ainsi ce que nous verrons plus loin sous le nom d'hyperhydratation cellulaire primitive.

J.-L. FUNCH BRENTANO, dans sa thèse sur le mécanisme physiopathologique de l'anurie fait jouer un rôle important à cette hyperhydratation dans la production et le déclenchement de l'anurie (14).

2^o ÉTUDE CLINIQUE.

L'examen clinique du malade, révèle des signes digestifs, des signes nerveux et des signes généraux :

a) *Symptômes digestifs.*

Ils sont au premier plan du tableau clinique et constituent l'essentiel du syndrome d'hypotonie. Au début de l'apparition du syndrome, lorsque l'hyperhydratation cellulaire corollaire de l'hypotonie n'est que discrète, il ne consiste uniquement qu'en anorexie et nausée : Ce sont les signes d'apparition les plus précoces.

L'anorexie est totale. On observe une absence de soif très caractéristique accompagnée parfois d'un véritable dégoût pour les boissons. Un état nauséeux finit, par apparaître, aboutissant à des vomissements répétés. Ces vomissements d'après HAMBURGER sont un signe très fidèle d'hyperhydratation cellulaire et ne sont pas liés aux modifications extra-cellulaires.

MERKLEN (29), émet l'hypothèse d'un véritable cercle vicieux : l'hyperhydratation cellulaire déclenche les vomissements; ces vomissements, en exagérant la perte saline extra-cellulaire, favorisent à leur tour l'hyperhydratation cellulaire. Le mécanisme intime de ces vomissements à partir de l'hyperhydratation ne semble pas très bien connu. Divers auteurs ont parlé d'atonie digestive avec gêne du péristaltisme. Pour le moment, il semble logique de les attribuer à une intoxication hydrique cellulaire.

L'administration de solution salée hypertonique suffit d'ordinaire à rétablir un péristaltisme normal et à arrêter les vomissements.

b) *Symptômes nerveux.*

Ils sont fréquents et apparaissent dans l'ordre suivant à mesure de l'aggravation de l'hypotonie : crampes musculaires et névralgies diverses, céphalées, troubles psychiques, convulsions, coma.

On peut même observer chez certains malades de véritables crises comitiales. HAMBURGER pense légitime de se demander si les accidents catalogués d'œdème cérébral ne relèvent pas plutôt d'un gonflement cérébral endo-cellulaire.

c) *Signes généraux.*

L'asthénie est un signe précoce et constant dans le syndrome d'hyperhydratation cellulaire. Le malade éprouve une fatigabilité extrême et se refuse à tout effort.

La température est en général normale. On ne note aucune variation de ce côté là, si ce n'est une légère tendance à l'hypothermie.

L'examen physique montre une langue en général humide sans hypotonie des globes oculaires. Il n'y a pas de sécheresse de la peau. Par conséquent, *absence de tout signe de déshydratation.*

3^o SYMPTOMES BIOLOGIQUES.

La pression osmotique totale peut être normale mais le plus souvent est supérieure à la normale. En revanche, la pression osmotique efficace est diminuée. Le point cryoscopique, après soustraction de la part due à l'urée, se trouve entre moins 0°48 et 0°53. Il y a en général une concentration plus faible des électrolytes essentiels (Cl, Na, CO₃H).

4^o PHYSIO PATHOLOGIE DU SYNDROME D'HYPOTONIE OSMOTIQUE.

L'hypotonie osmotique entraînant une perturbation dans le secteur extra cellulaire, il y a passages d'eau de ce milieu vers le milieu cellulaire. Ce passage a pour but d'atténuer le déséquilibre amorcé. Il s'ensuit une hyperhydratation du secteur cellulaire.

— *Preuves expérimentales* : HAMBURGER (20, 21).

HAMBURGER et ses collaborateurs ont étudiés en 1950 chez l'homme et chez l'animal, les perturbations de l'équilibre hydrique déterminées par perfusion intestinale. Suivant la nature du liquide de perfusion, ces auteurs sont arrivés à faire apparaître et disparaître des véritables syndromes d'hypotonie et d'hypertonie plasmatique.

En particulier, ils ont constaté que le volume d'eau du secteur cellulaire augmente chaque fois que l'on observe une baisse de la pression osmotique extra-cellulaire soit par administration d'eau, soit par dialyse intestinale.

— *Preuves cliniques* :

Dans les anuries avec hypotonie plasmatique, le bilan hydrique permet d'affirmer une surcharge du secteur cellulaire. La thèse de J.-L. FUNCH BRENTANO, apporte sur ce sujet une richesse importante de cas cliniques. HAMBURGER signale le cas d'une femme de 43 ans atteinte d'anurie mercurielle par suicide. Il a obtenu une diminution des volumes d'eau cellulaires à l'aide d'une perfusion intestinale hyper-tonique. Il a constaté en même temps une hausse de la pression osmotique efficace avec disparition des éléments cliniques et surtout des vomissements. Il semble que ce test thérapeutique soit un argument de valeur. A ce propos, une distinction doit se faire entre les hypotonies par manque de sel et les hypotonies par surcharge hydrique :

— Les premières seront justiciables d'un traitement salé et bicarbonaté;

— Pour les autres, on comprend qu'une telle administration de sel et de bicarbonate serait plus nuisible qu'utile, surtout si le malade est anurique. Le meilleur procédé actuel consistera à une soustraction d'eau par voie digestive à l'aide de solutions sucrées fortement hypertoniques et sans sel. Ces perfusions intestinales, préconisées par HAMBURGER et ses collaborateurs, semblent constituer à l'heure actuelle le moyen thérapeutique le plus efficace.

III. — HYPERHYDRATATION PRIMITIVE DU SECTEUR CELLULAIRE

Les troubles hydro-électrolytiques du secteur cellulaire, que nous venons de voir, se rattachent à une perturbation initiale du secteur extra-cellulaire. Le mouvement hydro-ionique qui en découle, n'est que secondaire au désordre extra-cellulaire et tend à l'atténuer.

Il existe par ailleurs des phénomènes d'hyperhydratation du secteur cellulaire qui ne correspondent pas à une perturbation extra-cellulaire. Dans ces cas là, la pression osmotique efficace du plasma, n'est pas modifiée. Il s'agit alors d'hyperhydratation primitive du secteur cellulaire en rapport avec un syndrome de souffrance cellulaire [HAMBURGER (16)].

— *Preuves expérimentales.*

— 1914, WESSBERGE travaillant sur des cellules nerveuses d'oiseaux plongées dans une solution isotonique, constate que la mort de ces cellules s'accompagne d'une importante pénétration d'eau.

— En 1926, LAPICQUE étudiant les phénomènes d'Épictèse, remarque que les cellules vivantes et les cellules en état d'anoxie se comportent différemment par rapport aux solutions de composition variable dans lesquelles il les plonge.

— En 1950, ROBINSON, constate, au cours de ses travaux sur des tissus en survie, une importante pénétration d'eau intra-cellulaire sous l'action de certains poisons ou par suppression plus ou moins importante d'apport d'oxygène.

— En 1951, HAMBURGER et MATHÉ, ont démontré chez l'animal ces phénomènes d'hyperhydratation cellulaire par agression toxique.

En pratiquant chez le chien une épreuve au thiocyanate de sodium (produit qui ne diffuse que dans le secteur extra-cellulaire) suivie immédiatement d'une injection de cyanure de potassium, on a constaté par des dosages répétés, une augmentation de la concentration du thiocyanate de potassium dans le secteur extra cellulaire. Cette augmentation du thiocyanate de K, semble témoigner d'une déshydratation extra-cellulaire. Le poids de l'animal ne variant pas, on est bien obligé

de conclure que cette déshydratation s'est faite au profit du secteur cellulaire. De plus il n'est pas possible d'incriminer à l'origine de cette migration d'eau vers le secteur cellulaire, une modification de la pression osmotique du plasma, celle-ci ne variant pas ou ayant même tendance à augmenter légèrement. Le mécanisme de ces phénomènes d'hyperhydratation primitive est encore plus ou moins inconnu. HAMBURGER émet deux hypothèses :

— 1^o Les cellules saines seraient normalement en légère hypertonie osmotique par rapport au milieu ambiant. Dans son fonctionnement N la cellule s'opposerait continuellement à la pénétration d'eau. En cas de souffrance cellulaire, cette fonction ne jouant plus normalement, il s'ensuit un passage d'eau du milieu ambiant vers la cellule.

— 2^o L'aggression toxique entraînerait des phénomènes d'hydrolyse dans l'intérieur de la cellule, qui en libérant certains électrolytes, augmenteraient la pression osmotique cellulaire, entraînant par la suite une pénétration d'eau dans la cellule (ce passage se faisant du milieu le moins concentré vers le plus concentré selon les lois de l'osmose).

CLINIQUEMENT :

Ce syndrome d'hyperhydratation cellulaire primitive se traduira par des symptômes analogues à ceux de l'hyperhydratation cellulaire consécutive à une hypotonie plasmatique. La différence essentielle consistera dans la mesure de la pression osmotique efficace du plasma. Alors que dans l'hyperhydratation secondaire à un trouble du secteur extracellulaire elle est très diminuée, ici au contraire elle sera normale ou même augmentée.

Donc syndrome d'hyperhydratation cellulaire sans signes biologiques d'hypotonie plasmatique.

L'observation clinique la plus intéressante, fournie par HAMBURGER et suivie par J.-L. FUNCK BRENTANO, est celle d'un jeune homme de 16 ans atteint de glomérulo-néphrite sub-aiguë avec grande insuffisance rénale. L'urée est à 2,50 grammes. L'état général est satisfaisant mais s'accompagne d'une anémie sévère. Lorsque cette anémie est inférieure à un million on constate l'apparition d'un syndrome d'hypotonie osmotique. La thérapeutique instituée (suppression des électrolytes et augmentation de la quantité d'eau) entraîne une aggravation de son état.

Ce n'est que lorsque l'on augmente le nombre des globules à 2.500.000 par injection intra-veineuse de sang concentré associée à des perfusions intestinales hypertoniques et à une restriction liquidienne, que l'on observe une amélioration rapide avec disparition de tous les

signes cliniques du syndrome d'hypotonie et même normalisation du tracé électroencéphalographique perturbé au moment de l'apparition des troubles.

Cette observation, quoique d'interprétation difficile semble suffisante pour admettre la possibilité d'intervention de tels phénomènes.

RÉSUMÉ

Nous venons de voir que l'insuffisance rénale était capable de provoquer, selon les circonstances, soit un syndrome d'hypertonie osmotique, soit un syndrome d'hypotonie osmotique, soit enfin, une hyperhydratation primitive du secteur cellulaire.

Bien que cette distinction entre les divers syndromes soit réelle, il faut tout de même faire quelques réserves :

1^o Toutes les combinaisons sont possibles entre les perturbations du secteur cellulaire et du secteur extra cellulaire. Une perturbation portant sur l'un de ces secteurs n'entraîne pas obligatoirement une perturbation dans l'autre secteur. Il faut donc conclure prudemment. On peut dire avec J.-L. FUNCK BRENTANO, que l'augmentation de la pression osmotique efficace ou hypertonie et la diminution de la pression osmotique efficace ou hypotonie, ne reflètent nullement le degré d'hydratation cellulaire. Elles traduisent seulement l'incitation qu'exerce l'état osmotique extra cellulaire sur la mobilisation d'eau intra cellulaire; l'hypertonie créant une tendance à la déshydratation cellulaire, l'hypotonie une tendance à l'hyperhydratation de ce milieu.

2^o La déperdition saline constatée au cours des états d'hypotonie osmotique avec hyperhydratation cellulaire corollaire est théoriquement insuffisante pour expliquer l'apparition de telles perturbations. En effet, HAMBURGER fait très justement remarquer que les liquides perdus (vomissements et diarrhées) sont toujours hypotoniques par rapport au plasma. De plus, une perte saline d'origine digestive pure entraîne presque toujours une hypertonie osmotique avec déshydratation cellulaire. On doit donc obligatoirement admettre l'intervention d'un phénomène supplémentaire.

— Soit que le malade ait continué à boire abondamment.

— Soit une libération d'eau endogène, provoquée par un état de souffrance cellulaire, qui se mélange à l'eau préalable de dissolution plasmatisque et ne fait qu'augmenter l'hypotonie (HAMBURGER et RICHET) (22). Nous voyons que les troubles de l'hydratation semblent assez complexes et nécessiteraient une étude plus approfondie qui n'a pas sa place ici. Cet exposé n'a d'autre but que d'aider à comprendre et à essayer d'expliquer les perturbations hydroélectrolytiques qui résument à elles seules nos observations d'intoxication phalloïdienne. Peut-être ces notions nous aideront-elles à mieux comprendre le mécanisme physiopathologique de l'intoxication fongique. C'est ce que nous allons voir au cours du chapitre suivant.

PERTURBATIONS HYDROIONIQUES AU COURS DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

Après avoir étudié dans les chapitres précédents l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme et ses principales perturbations au cours de l'insuffisance rénale aiguë; nous allons maintenant essayer de voir, à la lumière de ces données générales, comment on peut concevoir actuellement l'intoxication phalloïdienne.

Dans un deuxième paragraphe, nous étudierons les principaux électrolytes perturbés chez nos malades et la part qu'ils ont tenu dans la production des symptômes observés.

ESSAI D'INTERPRÉTATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

Le mécanisme physiopathologique de l'intoxication phalloïdienne a toujours suscité le plus vif intérêt parmi les chercheurs et les biologistes. Le problème est longtemps resté sans solution. A l'heure actuelle, les données récentes sur l'équilibre hydroionique et l'importance de ses perturbations au cours de certains états pathologiques, permettent d'envisager le problème sous un angle nouveau. De nombreux auteurs se sont livrés à des expériences multiples sur divers animaux avec des extraits de poudre d'amanite phalloïde pour essayer d'expliquer le mécanisme d'action du poison ainsi que celui des troubles constatés. L'action nocive de la toxine phalloïdienne n'est plus à démontrer et constitue la condition indispensable à la production du syndrome; toutefois, son mode d'action est demeuré méconnu.

Si on analyse de plus près les 3 observations d'intoxication fongique que nous avons présentées, on peut constater les faits suivants :

1^o Nos trois malades se présentent avec un tableau clinique de néphrite aiguë grave ayant succédé à une ingestion de champignons sur la nature desquels l'identification ne semble pas laisser de doute. L'atteinte urinaire bien que discrète, est évidente. Elle se traduit par une al-

buminurie légère et la présence de quelques cylindres granuleux et de quelques hématies. Le fait dominant est l'anurie. Elle est complète puisque la diurèse fait complètement défaut. Son importance contraste avec la discrétion du syndrome urinaire. C'est d'ailleurs elle qui a motivé en grande partie le transport en milieu hospitalier. La rapidité d'installation de l'anurie semble constituer un fait important : 24 heures après l'absorption des champignons toxiques dans l'observation I, 48 heures dans les observations II et III.

2° Du point de vue biologique, l'hypotonie plasmatique est évidente d'emblée chez ces trois malades. La résistivité électrique, mesurée à 18° est initialement de 128,8 dans l'observation I, 112,8 dans l'observation II, et 115 dans l'observation III. Cette hypotonie plasmatique s'installe rapidement, son apparition est contemporaine de l'anurie et des troubles digestifs.

3° L'hypotonie plasmatique se maintient à la phase polyurique de l'intoxication alors que la diurèse dépasse en ampleur ce que l'on a l'habitude d'observer en de pareils cas. Les chiffres les plus bas de la résistivité électrique sont observés à cette période de la maladie en même temps que l'apparition de signes myocardiques et de manifestations psychiques graves.

Le problème semble donc se poser d'un double point de vue :

— L'hypotonie plasmatique à la période anurique.

— L'hypotonie plasmatique à la phase polyurique.

I. — HYPOTONIE PLASMATIQUE ET ANURIE

L'hypotonie plasmatique se rencontre fréquemment dans les néphrites aiguës anuriques. HAMBURGER donne comme explications à cette fréquence le fait que ces malades continuent de boire après l'installation de l'anurie. L'emploi de tisanes soit disant diurétiques pour essayer de lutter contre l'oligurie constitue un fait à ne pas négliger dans certains cas. L'hypotonie plasmatique engendre aussitôt de part et d'autre de la membrane cellulaire un mouvement hydroionique qui se fait du milieu le moins concentré vers le plus concentré, c'est-à-dire du milieu extra-cellulaire vers le secteur cellulaire ; ainsi se réalise l'hydratation du secteur cellulaire corollaire habituel de l'hypotonie plasmatique. Nous allons voir qu'ici le mécanisme a été différent.

Les circonstances d'apparition du syndrome d'hypotonie plasmatique se résument en deux mécanismes principaux :

1° Soit une perte d'électrolyte, cette perte pouvant se faire de deux manières — du milieu extra-cellulaire à l'extérieur de l'organisme,
— du milieu extra-cellulaire vers le secteur cellulaire.

La résultante sera de toute façon une diminution des électrolytes dans le liquide circulant, les autres substances dissoutes jouant un rôle faible dans la teneur de la pression osmotique.

2° Soit une surcharge aqueuse pouvant se réaliser elle aussi de deux façons : — un excès d'apport exogène aboutissant à une véritable intoxication hydrique de l'organisme. Ce cas est réalisé par l'anurique qui continue de boire,

— une libération d'eau à l'intérieur même de l'organisme se faisant du secteur cellulaire vers le milieu ambiant. La résultante sera ici une véritable dilution du milieu circulant créant ainsi une diminution du taux de concentration des divers éléments dissous et en particulier des électrolytes.

A. — MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'HYPOTONIE PLASMATIQUE.

Nous allons voir tour à tour les divers mécanismes précédents et le rôle qu'ils ont joué dans la production de l'hypotonie plasmatique.

La Perte d'électrolyte à l'extérieur de l'organisme.

Dans le cas de l'anurie cette fuite ne peut s'expliquer que par les déperditions dues à l'intolérance digestive. Nous savons pourtant que les vomissements et les diarrhées à l'état pur, tels qu'on les rencontre dans les états de déshydratations des nourrissons, s'accompagnent d'un syndrome d'hypertonie plasmatique avec déshydratation cellulaire. En effet, les déperditions digestives sont hypotoniques par rapport au plasma.

De plus, la rapidité de constitution de l'hypotonie plasmatique dans les trois observations que nous avons présentées implique l'intervention d'un autre facteur, son début étant contemporain de l'anurie et des troubles digestifs.

Il semble donc que cette hypothèse ne suffise pas à expliquer l'hypotonie constatée. Loin de nier la participation des troubles digestifs, on peut simplement dire qu'ils sont insuffisants au déclenchement d'une telle hypotonie. Peut-être ont-ils joué un rôle dans l'entretien du syndrome ? Nous verrons plus loin à quel mécanisme de production on peut les rattacher.

L'Excès d'apport aqueux exogène.

La surcharge en eau de l'organisme ne peut être invoquée ici. L'intolérance digestive que présentait ces malades au moindre essai d'ingestion semble une preuve suffisante. Par ailleurs, la réhydratation fut strictement compensatrice toujours calculée sur les éliminations du jour précédent.

Il ne reste donc que deux mécanismes possibles dans la production de l'hypotonie.

1^o HYPERCATABOLISME CELLULAIRE AVEC HYPERHYDRATATION CELLULAIRE ET LIBÉRATION D'EAU ENDOGÈNE.

Toutes les affections sévères, surtout celles qui s'accompagnent d'anurie entraînent au niveau des cellules des phénomènes de catabolisme exagéré. Ces malades, recevant de l'extérieur un apport calorique insuffisant, semble vivre sur eux-mêmes et puisent dans leur réserve cellulaire les sources d'énergie indispensable à la vie. Cette exagération du métabolisme dans le sens d'un hypercatabolisme entraîne la formation exagérée d'eau en quantité très supérieure à la normale.

La conséquence de cette production d'eau endogène est une hyperhydratation du secteur cellulaire. Ce secteur devenant hypotonique par rapport au milieu extra-cellulaire, il s'établit dans un deuxième temps un passage d'eau des cellules vers le milieu extra-cellulaire. Ainsi se réalise l'hypotonie plasmatique. HAMBURGER avec RICHET (22) ont calculé la quantité d'eau ayant cette origine au cours de la période anurique, dans 10 cas d'anurie de nature diverse. Le résultat de ces observations montre que plus de 10 litres d'eau ont été en moyenne jetés dans la circulation pendant cette période. Malgré la courte durée de l'anurie chez nos malades, cette décharge d'eau dans le secteur extra-cellulaire constitue un facteur très important dans la production de l'hypotonie. Le secteur hydrique plasmatique représentant 3 à 4 litres d'eau (5 p. 100 environ du poids du corps), on se rend aisément compte du rôle que peut jouer une telle décharge hydrique dans le milieu circulant.

D'ailleurs, l'azotémie semble bien rendre compte de l'exagération des phénomènes cataboliques à la phase anurique. Dès l'entrée elle est aux environs de 2 g dans les trois observations. Ce taux d'urée sanguine subit à cette période de la maladie une ascension très nette qui doit être considérée non seulement comme une simple rétention azotée mais encore comme témoin des phénomènes de lyse cellulaire en rapport avec une accélération du catabolisme protidique. La libération d'eau dans le secteur cellulaire et secondairement dans le secteur extra-cellulaire par mécanisme osmotique est le corollaire obligatoire de cet hypercatabolisme. Cette eau se mélangeant à l'eau déjà existante de dissolution plasmatique est à la base de la formation de l'hypotonie plasmatique.

2^o HYPERHYDRATATION CELLULAIRE PRIMITIVE.

Il est ici un deuxième mécanisme possible dans la production de l'hypotonie qui ne doit pas être omis. L'hyperhydratation cellulaire primitive joue d'après HAMBURGER dans certaines variétés d'insuffisance rénale aiguë un rôle plus important que celui qu'on lui avait initialement attribué. HAMBURGER retient notamment comme condition déterminante un état de souffrance cellulaire consécutif à un choc ou à une intoxication. Avec MATHÉ, cet auteur a montré que l'intoxication expérimentale par le cyanure de potassium réalise par anoxie cellulaire probable un état d'hyperhydratation primitive du secteur cellulaire (17).

Il est possible qu'un phénomène semblable ait pu intervenir ici. Le passage d'eau du secteur extra-cellulaire vers le secteur cellulaire s'accompagnant simultanément d'un passage des électrolytes à travers la membrane cellulaire, on comprend la conséquence d'un tel mécanisme dans la production de l'hypotonie plasmatique. Nous avons vu au chapitre précédent l'interprétation que donne HAMBURGER à propos du mécanisme de production de tels phénomènes.

Le défaut d'évaluation des divers compartiments aqueux à plusieurs stades différents de la maladie ne permet aucune affirmation. D'ailleurs, l'état de ces malades ne permet pas toujours de pratiquer toutes les explorations utiles. Il est possible que les deux mécanismes aient joué un rôle commun à part égale dans la constitution de l'hypotonie. Peut-être l'un d'eux a-t-il eu une responsabilité plus grande? Rien ne permet de répondre à cette question. Seule l'insuffisance des deux premiers mécanismes (fuite d'électrolyte hors de l'organisme, intoxication hydrique) oblige d'admettre leur intervention.

Quoi qu'il en soit, ils ont tous deux pour conséquence l'hypotonie plasmatique.

B. — CONSÉQUENCES DE L'HYPERHYDRATATION DU SECTEUR CELLULAIRE.

L'hyperhydratation cellulaire qu'elle soit primitive ou secondaire à des phénomènes métaboliques cellulaires a pour conséquence tous les symptômes cliniques observés à la phase anurique.

Nous venons de voir l'importance qu'on peut lui attribuer dans la production de l'hypotonie plasmatique. Elle en est la cause et non la conséquence ainsi qu'il est habituel de le voir au cours des néphropathies anuriques. Nous allons maintenant envisager son rôle dans l'anurie, les signes digestifs ainsi que les autres symptômes.

1^o L'ANURIE. — Par quel mécanisme se produit-elle? Elle contraste, nous l'avons déjà dit, avec la discrétion du syndrome urinaire. L'obstruction par des débris épithéliaux ne peut pas être mise en cause. Les analyses d'urine pratiquées à la fin de la période anurique ne montrent que quelques cylindres granuleux prouvant ainsi l'atteinte légère des tubes rénaux.

Avec J.-L. FUNCK-BRENTANO (14) qui apporte dans sa thèse sur le mécanisme physiopathologique de l'anurie un élément expérimental important ainsi qu'une grande richesse d'observations, nous pouvons dire que l'élévation de la pression intra-rénale par hyperhydratation cellulaire constitue actuellement le facteur pathogénique le plus vraisemblable de l'anurie. Le gonflement et la tuméfaction cellulaire, observés depuis longtemps par ACHARD au cours des néphropathies aiguës

anuriques, et rétrécissant la lumière des tubes déjà obstrués par des débris épithéliaux ne sont pas la conséquence de l'anurie mais bien la cause initiale.

De plus, la courte durée de l'anurie, la reprise rapide de la diurèse sous l'influence d'un traitement tendant uniquement à rétablir le déséquilibre hydroélectrolytique, constitue un élément en faveur de l'hyperhydratation cellulaire dans le mécanisme de l'anurie.

On peut donc admettre que le gonflement des cellules bordant les tubes contournés, simple participation des cellules rénales au processus général d'hyperhydratation, suffit à expliquer le déclenchement de l'anurie.

2° L'INTOLÉRANCE DIGESTIVE. — Il n'est pas possible de nier l'action de la toxine phalloïdienne dans la production des signes d'intolérance digestive. L'action irritante du poison sur les cellules muqueuses du tube digestif peut bien être à l'origine des vomissements et des diarrhées. Toutefois, l'incubation silencieuse de 12 heures, que l'on observe habituellement au cours de l'intoxication phalloïdienne, ne semble pas traduire un simple processus de gastro-entérite banale. Il paraît beaucoup plus vraisemblable de rendre l'hyperhydratation cellulaire responsable des signes digestifs. D'ailleurs, ne font-ils pas partie des signes principaux du syndrome d'hypotonie plasmatique avec hyperhydratation cellulaire?

3° L'ŒDÈME AIGU DU POU MON. — Les accidents d'œdème aigu du poumon observés chez le premier malade au cours de la nuit du 21 au 22 octobre et le 22 au soir, semblent eux aussi correspondre aux mêmes phénomènes d'hyperhydratation cellulaire au niveau des alvéoles pulmonaires.

L'absence de tous signes cliniques et électrocardiographiques d'atteinte myocardique, l'absence de variation de la tension artérielle à cette période de la maladie, excluent l'intervention d'une étiologie par trouble de la dynamique circulatoire, et constituent un élément important en faveur de l'hyperhydratation dans la genèse de tels accidents.

4° LA BOUFFISSURE DE LA FACE. — Elle s'explique par le gonflement cellulaire sous-cutané. L'absence d'œdème périphérique permet de rejeter l'hypothèse d'une action mécanique de stase à l'origine de ces manifestations. La diminution de la pression osmotique, le taux normal des protéines plasmatiques excluent par ailleurs l'intervention d'un trouble par rétention saline ou par hypo protéinémie et baisse de la pression oncotique du plasma.

RÉSUMÉ

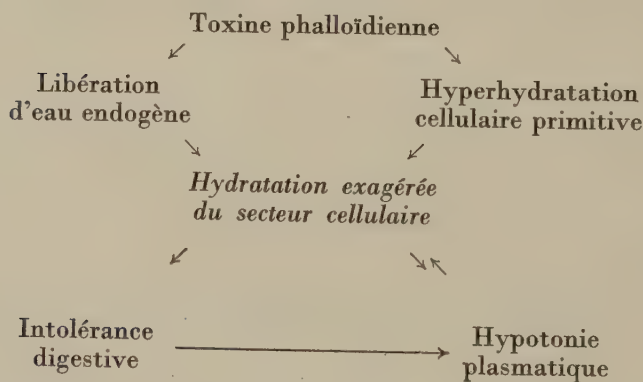
La phase initiale anurique de l'intoxication est dominée par l'hydratation du secteur cellulaire et du point de vue biologique par l'hypotonie plasmatique qui en résulte. Les signes cliniques présentés par les malades sont en faveur d'une hyperhydratation cellulaire. Aucun symptômes ne manquent : bouffissure de la face, humidité de la langue, obnubilation torpeur, vomissements. On peut concevoir le schéma suivant :

1^o Sous l'influence de la toxine phalloïdienne, soit par son action directe toxique sur le métabolisme cellulaire, soit par l'intermédiaire de phénomènes anoxiques, se réalise l'hydratation du secteur cellulaire. L'hypotonie plasmatique en est la conséquence. Elle réagit à son tour en aggravant la tuméfaction hydrique cellulaire.

2^o La participation du tissu rénal, digestif, pulmonaire, et sous-cutané au processus d'hyperhydratation cellulaire engendre au niveau de chacun de ses organes les signes cliniques observés : l'anurie, l'intolérance digestive, l'O.A.P., et la bouffissure de la face.

3^o Il est possible que les vomissements et les diarrhées, une fois l'hypotonie plasmatique déclenchée, entretiennent cette dernière.

On voit donc apparaître la création d'un véritable cercle vicieux :



II. — HYPOTONIE PLASMATIQUE ET POLYURIE

A une phase anurique de courte durée succède une polyurie intense et prolongée qui persistera jusqu'à la période de convalescence puisqu'elle se maintient encore à ce moment-là aux environs de deux litres. C'est à cette phase que sont observés les symptômes les plus graves de l'intoxication : défaillance myocardique à expression clinique et électrocardiographique dans les observations I, II et III et troubles psychiques plus ou moins intenses dans les observations I et II. Cette période de la maladie est dominée par un effondrement encore plus important de l'hypotonie plasmatique.

Avant d'entreprendre l'étude de son mécanisme de production, nous allons faire un bref rappel physiologique de l'élimination rénale.

A. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE L'ÉLIMINATION RÉNALE

Le rein est composé d'une multitude d'unités élémentaires ou néphrons. Chaque néphron comprend un glomérule et un tube lui-même composé de plusieurs parties distinctes. Le glomérule est composé par un véritable peloton capillaire invaginé dans une expansion du tube ou capsule de Bowman. Le sang sortant du glomérule par une artériole efférente se résout à nouveau autour du tube en un système capillaire qui se jette finalement dans la veine rénale. Le tube est divisé en trois portions : le tube proximal, le segment intermédiaire et le tube distal. Cette disposition anatomique explique l'importance de l'intégrité glomérulaire sur la vascularisation du tube.

Actuellement, après de nombreuses controverses, les auteurs sont d'accord pour admettre la théorie de la filtration-réabsorption.

1^o FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET SA MESURE. — Sous l'influence de la pression existant dans les capillaires du glomérule, il passe à travers le filtre glomérulaire un véritable ultrat filtrat plasmatique ou urine primitive correspondant dans sa composition à un plasma déprotéiné et délipidé. Il passe ainsi par minute dans les anses glomérulaires 600 à 700 cm³ de plasma donnant naissance à 125 cm³ d'urine primitive par minute. Cette urine capsulaire contient donc de l'urée, du glucose et des chlorures en quantité équivalente au plasma. Pour mesurer la valeur de cette filtration glomérulaire, il faut avoir à sa disposition des substances qui filtrent entièrement à travers le glomérule et qui, par ailleurs, ne sont ni excrétées ni réabsorbées par les tubes. Les principales substances utilisées sont la créatinine, l'inuline, le mannitol et l'hypo-sulfite de soude. Ces substances ont un filtrat glomérulaire égal à leur clearance.

La clearance d'une substance est égale à la quantité virtuelle de plasma épuré de cette substance en un temps donné. Elle se calcule par la formule suivante :

$$C = \frac{U V}{P}$$

— U = Concentration urinaire de la substance considérée.
— V = Volume d'urine par minute.
— P = Concentration plasmatique de la substance considérée.

2° RÉABSORPTION TUBULAIRE ET SA MESURE. — Les tubes rénaux réabsorbent la plus grande partie de l'eau et des substances filtrées par les glomérules. A 125 cm³ d'urine primitive glomérulaire, il ne reste, après passage dans les tubes, que 1 à 2 cm³ d'urine vésicale hypertonique riche en urée. Le glucose présent dans l'urine primitive a complètement disparu et par conséquent a été entièrement réabsorbé. On se rend compte que plus de 99 p. 100 de l'eau est donc réabsorbée.

Deux mécanismes principaux règlent cette réabsorption (RYCKE-WAERT A.) (33).

a) *Réabsorption proximale.* Dans la partie proximale du tube se fait la réabsorption du glucose et des électrolytes. Cette réabsorption des sels et du sucre semble être sous la dépendance d'un processus enzymatique tubulaire.

Par contre, la réabsorption de l'eau est passive et s'effectue par simple phénomène osmotique. En effet, le passage des sels et du glucose augmente la tension du liquide péri-tubulaire; il s'ensuit un passage d'eau de la lumière tubulaire vers les espaces péri-tubulaires. On se rend compte aisément par ce mécanisme de la relation étroite qu'il existe entre le métabolisme de l'eau et celui des électrolytes.

b) *Réabsorption distale.* Elle complète la réabsorption de l'eau seulement. C'est une réabsorption aqueuse active, sous la dépendance de l'hormone antidiurétique de l'appareil diencéphalo-post-hypophysaire. Elle donne à l'urine sa concentration définitive.

B. — COMMENT PEUT-ON ÉTUDIER LA RÉABSORPTION TUBULAIRE?

La réabsorption tubulaire peut s'étudier par deux moyens :

1° ÉTUDE DES CLEARANCES. — Le fait que la Clearance d'une substance soit plus petite que sa filtration glomérulaire indique que cette substance est en partie réabsorbée par les tubes. (Nous savons en effet que les substances neutres, c'est-à-dire ni réabsorbées ni excrétées par les tubes ont une clearance égale à leur filtration glomérulaire.)

2^o ÉTUDE DE LA QUANTITÉ RÉABSORBÉE D'UNE SUBSTANCE EN 1 MINUTE A DIVERSES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES.

Cette quantité répond à la formule suivante :

$$Q = F P w - U V$$

— F =	Filtration glomérulaire.
— P =	Concentration plasmatique de la substance : mg/cm ³ .
— W =	Proportion de la substance à l'état libre dans le plasma.
— U =	Concentration urinaire de la substance en mg/cm ³ .
— V =	Volume urinaire minute en cm ³ .

C. — FACTEURS INTERVENANT DANS LA RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION TUBULAIRE.

D'après LANGERON et ses collaborateurs (25), on peut distinguer deux groupes de facteurs :

1^o FACTEURS ANATOMIQUES. — Les lésions portant sur les cellules tubulaires inhibent nécessairement le mécanisme de réabsorption des sels et de l'eau. D'où l'importance des perturbations hydroélectrolytiques au cours des néphropathies tubulaires anuriques lors de la reprise de la diurèse.

2^o FACTEURS FONCTIONNELS. — Parmi les facteurs fonctionnels les plus importants sont :

- L'état de nutrition des cellules tubulaires;
- L'état d'hydratation de l'organisme;
- Le taux de la chlorurémie;
- Les divers facteurs hormonaux et en particulier les minéro-corticoïdes surrenaliens.

On se contentera ici de la simple énumération de ces facteurs. Leur étude plus détaillée n'a pas sa place dans ce bref rappel de la physiologie rénale qui n'a pour but que d'introduire l'étude qui va suivre.

RÉSUMÉ

La fonction rénale s'effectue en plusieurs étapes :

1^o FILTRATION GLOMÉRULAIRE : donne naissance à 125 cm³ par minute d'ultra-filtrat plasmatique déprotéiné et délipidé;

2^o RÉABSORPTION TUBULAIRE : 1 à 2 cm³ d'urine vésicale par minute

— *Proximale* : — Réabsorption active des sels et du glucose.

— Réabsorption passive de l'eau par diffusion osmotique.

— *Distale* : Complète la réabsorption aqueuse. Elle est active et facultative, sous la dépendance de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire.

3° EXCRÉTION TUBULAIRE : Apport additionnel d'autres substances.

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'HYPOTONIE PLASMATIQUE A LA PHASE POLYURIQUE DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

Le mécanisme physiopathologique de l'hypotonie plasmatique à la phase polyurique est différent de celui que l'on a observé à la période oligo-anurique de la maladie. Dès maintenant il convient de remarquer que si à la phase anurique l'hypotonie plasmatique était due en grande partie à la libération d'une quantité importante d'eau dans le liquide circulant ainsi qu'au phénomène d'hyperhydratation cellulaire primitive, ici au contraire c'est à une perte d'électrolyte hors de l'organisme que l'on peut rattacher le mécanisme de l'hypotonie plasmatique.

OBSERVATION I. — CALCUL DE CLEARANCES 24 HEURES

	3 nov. 53	10 nov. 53	19 nov. 53
Calcium	2,78	2,14	1,40
Phosphore			6,9
Sodium	5,23	3,24	1,42
Potassium	18,76	10,65	10,70
Chlore	2	1,79	1,42

OBSERVATION I ÉTUDE FONCTIONNELLE DU NÉPHRON ÉLÉMENTAIRE (18 novembre 1953)

	Filtration glomérulaire	Quantité éliminée minute	Quantité réabsorbée minute	Coefficient de Réabsorption %
Eau	194	2,90	191,1	98,5
Clacium	22,12	0,580	21,69	97,2
Phosphore	8,73	0,430	8,30	95
Potassium	32,98	8,7	24,28	70,6
Chlore	640,2	20,56	619,76	96,9

L'hyperhydratation du secteur cellulaire a cédé ainsi que les symptômes qui en étaient la conséquence : anurie, signes digestifs, O.A.P. L'hypotonie plasmatique persiste tout de même et s'aggrave puisque c'est à la reprise de la diurèse que l'on observe son maximum d'intensité.

La polyurie intense, la thérapeutique de recharge ionique devraient faire cesser le déséquilibre électrolytique plasmatique. La fuite urinaire des électrolytes liée à un défaut de réabsorption tubulaire semble être la seule explication d'une telle hypotonie.

L'étude des clearances et des coefficients de réabsorption des principaux électrolytes imagent de façon évidente cette fuite rénale sans qu'il soit nécessaire de chercher d'autre origine au mécanisme de l'hypotonie plasmatique.

Enfin, la présence d'une glycosurie (dans l'observation II et III) sans hyperglycémie apporte une preuve supplémentaire en faveur du défaut de la réabsorption rénale.

Les résultats que nous donnons ici ont été obtenus à partir des mesures plasmatiques et urinaires sur les 24 heures à différents moments de l'évolution de la maladie et associés à une épreuve à l'hyposulfite donnant la valeur de la filtration glomérulaire.

On se rappellera pour l'interprétation des résultats :

1° Pour les substances telles que les électrolytes qui franchissent intégralement le filtre glomérulaire, plus leur clearance est élevée, plus leur réabsorption tubulaire est diminuée;

2° La clearance et la réabsorption tubulaire de ces substances varient en sens inverse l'une de l'autre. Par conséquent, plus la diminution de la réabsorption tubulaire sera grande, plus la clearance se rapprochera de la filtration glomérulaire.

OBSERVATION II

CALCUL DE CLEARANCES SUR 24 HEURES

	3 nov. 53	10 nov. 53	17 nov. 53
Calcium	56	15	5,6
Phosphore			12,8
Sodium	3,86	2	1,85
Potassium	8,30	10,47	12
Chlore	1,7	1,61	1,62

OBSERVATION II ÉTUDE FONCTIONNELLE DU NÉPHRON ÉLÉMENTAIRE (18 novembre 1953)

	Filtration glomérulaire	Quantité éliminée minute	Quantité réabsorbée minute	Coefficient de réabsorption %
Eau	105	3	102	97
Calcium	11,34	1,500	9,84	87,5
Phosphore	3,70	0,600	3,100	80,1
Potassium	19,74	3,03	17,240	87,33
Chlore	390,60	91,80	381,420	97,600

En observant les tableaux des obs. I II et III et en les comparant aux chiffres normaux des clearances et des coefficients de réabsorption des divers électrolytes, on peut faire les constatations suivantes :

1° Les clearances des divers électrolytes sont nettement augmentées, ces perturbations sont particulièrement nettes au début de la polyurie. Elles sont au maximum pour les mesures effectuées le 3 novembre dans les 3 observations. L'ion K est le plus perturbé de tous.

2° L'augmentation du chiffre des clearances va en s'atténuant au fur et à mesure de l'évolution. Si on superpose ces mesures au ionogramme, on se rend compte que cette normalisation progressive des clearances s'accompagne d'une normalisation parallèle de la pression osmotique du plasma. L'hypotonie tend à s'atténuer.

3° Les coefficients de réabsorption sont par contre très diminués par rapport aux chiffres normaux. L'intensité de ces perturbations est parallèle, bien que variant en sens inverse, à celle des clearances.

Ces différents résultats sont suffisamment éloquentes et plaident en faveur d'un trouble de la réabsorption rénale. Cette seconde phase de l'intoxication phalloïdienne est donc dominée par la perte rénale des électrolytes avec comme conséquence une hypotonie plasmatique très accentuée.

Les signes d'hyperhydratation cellulaire font ici complètement défaut, malgré la perturbation importante portant sur le secteur extra-cellulaire capable de les engendrer. Nous savons en effet qu'à toutes modifications dans la composition d'un secteur s'associe une modification tendant à atténuer la première dans la composition de l'autre. Les traitements institués semblent pouvoir expliquer cette absence de réponse du secteur cellulaire à la perturbation du secteur extra-cellulaire. L'administration des divers électrolytes à fortes doses, bien que suffi-

sante pour éviter la réapparition des symptômes d'hyperhydratation cellulaire n'a pas réussi à corriger l'hypotonie plasmatique tant qu'a persisté la fuite rénale.

OBSERVATION III. CALCUL DE CLEARANCES SUR 24 HEURES

	3 nov. 53	10 nov. 53	18 nov. 53
Calcium	3	2	1,5
Phosphore			6,12
Sodium	3,99	2	1,93
Potassium	14,38	18	17
Chlore	1,76	1,84	1,93

OBSERVATION III ÉTUDE FONCTIONNELLE DU NÉPHRON ÉLÉMENTAIRE (18 novembre 1953)

	Filtration glomérulaire	Quantité éliminée minute	Quantité réabsorbée minute	Coefficient de réabsorption %
Eau	235	6,25	228,75	98,9
Calcium	27,26	0,687	26,470	96,3
Phosphore	7,72	0,590	7,13	92,4
Potassium	36,67	9,56	27,11	73,9
Chlore	883,6	27,62	856	96,9

Par la suite les cellules rénales paraissent récupérer progressivement leur fonctionnement normal en assurant une réabsorption qui ramène petit à petit le taux des clearances et des coefficients de réabsorption à la normale. Les déperditions chlorées et potassiques sont les plus tenaces. Elles s'observeront encore, bien que plus discrètes, lors de la période de convalescence s'accompagnant d'une légère hypotonie plasmatique. La guérison du point de vue biologique n'est complète qu'un mois environ après la convalescence.

On peut retenir comme ordre de grandeur des clearances habituelles : Ca = 1 Na = 1,5, K = 8, Cl = 1, pour les coefficients de réabsorption, les chiffres normaux, sont les suivants : Ca = 98,3 p. 100, K = 85 p. 100, Cl = 99 p. 100.

RÉSUMÉ

Cette seconde phase de l'intoxication phalloïdienne est dominée par une véritable sidération des cellules des tubes contournés inaptes à assurer la réabsorption des divers éléments minéraux. L'augmentation considérable de la diurèse à ce moment-là, s'explique facilement par le manque de réabsorption des électrolytes, l'eau n'étant réabsorbée au niveau du tube proximal que par simple processus osmotique nécessitant au préalable le passage des électrolytes dans les espaces péri-tubulaires.

Avec P. BOULET et J. MIROUZE (5), nous pouvons dire qu'à cette phase de la maladie l'intoxication phalloïdienne prend l'allure d'un véritable diabète hydroionique, chloré, sodique, potassique et calcique.

ÉTUDE DES PRINCIPAUX ÉLECTROLYTES PERTURBÉS ET LEUR RÔLE DANS L'INTOXICATION PHALLOÏDIENNE

Les électrolytes agissent dans l'organisme de 2 façons :

1^o Une action de masse s'exerçant sur la pression osmotique du milieu intérieur. La pression osmotique d'une solution dépend de la totalité des molécules et des ions qu'elle renferme, ramenés sur leurs poids atomiques. Ce sont essentiellement les ions CO_3H^- , Na^+ , et Cl^- qui la déterminent. Les corps organiques n'ont qu'une importance relativement faible par rapport au chlorure ou au bicarbonate de sodium, d'une part parce que leurs taux sont bien inférieurs par rapport au ClNa , d'autre part à cause de la trop grande dimension de leur molécule. Par conséquent l'équilibre osmotique de l'organisme, qui tend constamment à être détruit, ne sera maintenu à l'isotonie que grâce au jeu de l'eau et des électrolytes et en particulier du CO_3H^- , du Na^+ et du Cl^- .

2^o Chaque électrolyte a en plus une action propre. Les variations de la teneur dans l'organisme d'un de ces électrolytes entraînera une symptomatologie clinique particulière qui ne cèdera que lorsque son taux sera revenu à la normale.

L'ANION CHLORE

Avec le CO_3H^- , le Cl^- est l'anion principal du liquide interstitiel et du plasma. On trouve des taux de 103 mEq dans le plasma, et 110 mEq dans le liquide interstitiel.

— L'ion Cl^- avec les ions Na^+ et CO_3H^- détiennent à eux seuls les 9,10 de la pression osmotique efficace. On comprend l'importance de leurs variations dans les syndromes de dystonie osmotique.

— Il est inutile actuellement de souligner le rôle de l'ion Cl^- dans le cycle respiratoire. Tout passage d'ion CO_3H^- du plasma dans les globules pour transformation en CO_2 et formation de carboxy-hémoglobine, s'accompagne d'un passage inverse de Cl^- .

— On connaît, par ailleurs, l'importance du rapport :

$$\frac{\text{Cl. plasmatique}}{\text{Cl. globulaire}}$$

sur l'acidité du plasma. Le rapport normalement égal à 0,52 plus ou moins 0,02 se modifie suivant l'état d'acidose ou d'alcalose du plasma; l'ion Cl^- passant facilement du plasma vers les globules et inversement suivant le PH du milieu. Ces échanges de Cl^- ne se limitent pas aux globules sanguins, ils s'étendent à tous les tissus ou la fixation de Cl^- dans les cellules sera le résultat de tout abaissement de PH local.

L'ANION CHLORE

AU COURS DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

La chlorémie plasmatique est constamment abaissée dans les trois observations. Les chiffres les plus bas sont de 75 mEq le 26 octobre dans l'observation I, 76 mEq les 29 et 30 octobre dans l'observation II, 75 mEq, le 29, 30 et 31 octobre dans l'observation III.

La courbe des variations de la chlorémie plasmatique est superposable chez nos trois malades. Les taux les plus bas sont observés à la fin de la phase anurique, persistent au début de la phase polyurique pour remonter lentement par la suite.

— A la phase anurique les pertes chlorées sont dues essentiellement aux vomissements. Il est possible aussi d'admettre, selon le mécanisme d'hyperhydratation cellulaire primitive, que l'ion Cl^- soit passé à l'intérieur des cellules au cours du mouvement hydroionique s'effectuant du milieu extra-cellulaire dans le secteur cellulaire et entraînant parallèlement un passage de sodium.

— A la phase polyurique, le défaut de réabsorption tubulaire constitue la seule cause de l'hypochlorémie. D'après LANGERON et ses collaborateurs (25), cette réabsorption du Cl^- s'effectue tout au long du tube proximal, elle est indépendante de celle du Na^+ mais s'effectue d'une façon parallèle à elle du moins à l'état physiologique.

L'ANION $\text{CO}^3\text{H}-$

Avant de voir les conséquences des perturbations de l'anion $\text{CO}^3\text{H}-$ et ses variations, il importe de faire quelques remarques :

1^o Tout d'abord, il est indispensable de ne pas confondre la notion de réserve alcaline avec celle du P.H. :

— Le P.H. ne reflète que la concentration du plasma en ions H^+ ($10^{-7.4}$), le PH normal est de 7,4. Les chiffres inférieurs à 7 sont pratiquement incompatibles avec la vie. HAMBURGER pense préférable de parler de baisse de l'alcalinité du plasma plutôt que d'acidose, les humeurs de l'organisme n'étant jamais acides quelque sévère que soit l'insuffisance rénale.

— La réserve alcaline correspond au bicarbonate du plasma ou plus exactement au système comprenant les bicarbonates, l'acide carbonique et le gaz carbonique. C'est un véritable système tampon.

2^o En second lieu, il faut insister sur le fait qu'on peut observer des variations du PH sans modification de la RA et inversement des variations de la RA sans modification du PH. On comprend les dangers qu'il y aurait à administrer, d'après ce que nous venons de dire, du bicarbonate à un malade dont la réserve alcaline serait abaissée sans variation parallèle du PH. On risquerait de transformer une simple alcalose gazeuse en alcalose plasmatique grave qui s'accompagne presque toujours d'hypokaliémie.

Le PH sanguin est donné par l'équation suivante d'HENDERSON-HASSELBALCH :

$$\text{ph} = 6,1 + \log. \frac{\text{bicarbonates}}{\text{CO}_3\text{H}_2}$$

On se rend compte aisément dans cette équation que le ph est indépendant de la RA c'est-à-dire de la valeur absolue des bicarbonates.

Il ne dépend que du rapport $\frac{\text{acide carbonique.}}{\text{bicarbonates}}$

— Le taux de $\text{CO}^3\text{H}-$ est donné par la mesure de la RA (c'est-à-dire du nombre de volume de CO_2 disponible). Le taux de CO_3H_2 est déterminé par le CO_2 de l'air résiduel alvéolaire, l'équilibre entre CO_3H_2 et CO_2 se faisant par simple diffusion au niveau des alvéoles. Il existe deux systèmes de régulation pour la RA :

1^o Le poumon qui augmentera la capacité de variation de la RA (il permet un apport de 23 mEq d'acide ou de 80 mEq de base sans modification du ph);

2^o Le rein éliminera les déchets (élimination d'acide libre) et préservera la RA en assurant une réabsorption suffisante des bicarbonates.

L'ANION $\text{CO}_3\text{H}-$ AU COURS DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

Mesuré par le dosage de la RA, ces perturbations sont constantes dans les trois observations. Son chiffre normal est de 1,65 g par litre ou 27 mEq correspondant à 60 volumes de CO_2 p. 100.

Dans l'observation I, le chiffre le plus bas est de 13 mEq le 26 octobre en pleine phase polyurique, de 12 mEq le 8 novembre dans l'observation II.

Ces perturbations se poursuivent au-delà des troubles de la diurèse. Dans l'observation II, on observe encore un chiffre de 17 mEq, un mois après la guérison.

— Au cours de la phase anurique, la fuite de CO_3H du plasma se fait vraisemblablement par passage des bicarbonates du plasma vers les globules alors que l'hypotonie plasmatique est déjà constituée engendrant un mouvement hydro ionique qui se fait vers le secteur cellulaire.

— A la phase polyurique, la réabsorption des bicarbonates au niveau du tube proximal ne se fait pas. Cette réabsorption se fait normalement dans les cellules tubulaires rénales grâce à une anhydrase carbonique qui transforme le CO_2 du sang en acide carbonique. Il se fait ensuite dans le tube l'échange d'un ion H^+ avec un ion Na^+ ou K^+ d'où transformation en bicarbonate qui repasse dans le sang.

LE CATION POTASSIUM

Le potassium est l'élément de la cellule et joue un rôle important dans son activité. Les travaux actuels sur le K sont nombreux et l'importance des perturbations de son métabolisme attire de plus en plus l'attention des cliniciens. Il est indispensable dans le régime quotidien; l'homme adulte a besoin de 2 à 3 g de K par jour.

Au cours des 3 observations rapportées c'est l'ion qui a été le plus perturbé. L'hypokaliémie semble constituer un signe très particulier de l'anurie fongique. Les mêmes constatations ont été signalées dans les travaux récents de J. HOPPER et O'CONNEL (24). Avant d'étudier ses variations dans l'intoxication phalloïdienne et ses conséquences, nous allons faire un bref rappel de sa physiologie générale.

Physiologie générale du potassium. Ses propriétés physiologiques sont multiples. On peut les schématiser ainsi :

1° Le potassium est diurétique combiné au $\text{Cl}-$ ou au $\text{CO}_3\text{H}-$;

2° Il augmente le métabolisme de base en facilitant la récupération musculaire. Avec PLATTNER, on peut dire : « Le K se déplace des muscles vers le foie avec l'acide lactique, et du foie vers les muscles avec le glucose. »

3° Il agit sur le métabolisme protidique et glucidique :

— Sur le premier, il favorise l'utilisation des protéines. CANNON, FRAZIER et HUGHES (9) ont démontré cette action dans une série d'expérience sur des rats soumis à un régime hyper-protidique, les uns avec du K, les autres sans K.

— Pour les glucides, il est indispensable aux opérations de glyco-génèse. Le taux de la kaliémie augmente ou diminue en fonction de celui de la glycémie. Il agirait sur le métabolisme glucidique en se combinant aux esters phosphoriques des oses.

4° Le potassium agit sur l'excitation du para-sympathique par ses rapports étroits avec l'acétylcholine (HAZARD) (23). Il libère l'acétylcholine et l'adrénaline qui à leur tour sont capables de libérer du K.

5° Dans sa synergie d'action avec les autres électrolytes, en particulier, Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , il agit sur la contraction musculaire. Le fonctionnement cardiaque est lui-même sous la dépendance du rapport suivant :

$$\frac{\text{Na}^+ + \text{K}^+}{\text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}} \text{ ce qui équivaut à } \frac{\text{Ions monovalents}}{\text{Ions bivalents}}$$

6° Il a un rôle spécifique sur le muscle cardiaque. Le mécanisme de cette action est mal démontré. Un fait est certain : un cœur cesse de battre dans un liquide nutritif où il n'y a pas de potassium.

On a voulu voir dans ce rôle une preuve de sa radioactivité, ceci n'est qu'une supposition. Peut-être est-ce simplement la résultante de sa double action sur la contraction musculaire et l'excitation para-sympathique.

HYPOKALIÉMIE

AU COURS DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

1° POURQUOI L'ANURIE FONGIQUE S'ACCOMPAGNE-T-ELLE D'HYPO-KALIÉMIE ?

Les néphropathies anuriques s'accompagnent généralement d'hyperkaliémie. Cette hausse du K plasmatique répond, semble-t-il, à une accélération des phénomènes cataboliques avec passage secondaire du K du milieu cellulaire dans l'extérieur. Encore faut-il pour que l'hyperkaliémie se réalise que l'excrétion urinaire du K soit presque complètement abolie.

L'hypokaliémie, semble donc faire partie intégrante du syndrome phalloïdien. Quels sont les facteurs intervenant dans sa production?

a) Au début de la phase anurique, l'hypokaliémie s'explique facilement par l'importance des vomissements et des diarrhées qui accompagnent l'anurie et l'installation de l'hypotonie plasmatique.

b) Par la suite, ce mécanisme n'est plus valable pour expliquer la diminution du K pendant la période anurique au moment où les fuites digestives ont cessé. On peut admettre qu'à ce moment-là, l'hypotonie plasmatique était constituée, il s'établit un véritable transfert hydro-ionique du K du milieu extra-cellulaire vers les cellules.

c) Nous avons vu précédemment que le catabolisme cellulaire s'accompagne généralement d'hyperkaliémie, et inversement tous phénomènes anaboliques provoque une hypokaliémie par pénétration de K à l'intérieur de la cellule. Par conséquent, l'hypokaliémie de l'intoxication phalloïdienne laisse supposer l'existence d'un anabolisme cellulaire au cours de la maladie. Les travaux de H. SERRE et P. CAZAL (37) sur les phénomènes de lysoplasie dans l'hépatonéphrite phalloïdienne expérimentale viennent confirmer cette hypothèse. Ces auteurs ont observé au cours de l'intoxication fongique non seulement des lésions de nécrose cellulaire mais encore des phénomènes de caryocinèse et donc d'anabolisme nucléaire particulièrement évident au niveau de la cortico-surrénale.

Ces variations physiopathologiques du K sont difficiles à interpréter par suite de la complexité des faits et des nombreux facteurs intervenant dans sa régulation. Toutefois, l'hypokaliémie de l'anurie fongique est un fait important à signaler non seulement à cause de sa constance qui en fait presque un signe pathognomonique de cette affection mais encore par les conséquences qu'elle a sur l'organisme en particulier sur le fonctionnement cardiaque.

2° L'HYPOKALIÉMIE A LA PHASE POLYURIQUE.

A cette phase le mécanisme semble moins complexe. La fuite du K hors de l'organisme est évidente.

A l'état physiologique, l'élimination rénale du K se fait par un triple processus [BERLINER et KENNÉDY (3)] :

- a) Filtration glomérulaire;
- b) Réabsorption tubulaire;
- c) Excrétion tubulaire.

Le rein semble réagir plus facilement aux excès de K qu'à son déficit. En cas d'excès la clearance du K augmente, au contraire en cas de déficit, malgré une diminution de la clearance, l'excrétion tubulaire persiste et ne fait qu'aggraver le déficit. D'après DEBRÉ et ses collaborateurs (11) à l'état normal l'élimination du potassium se ferait

par filtration et réabsorption, l'excrétion n'intervenant que dans certains cas. De toute façon les lésions glomérulaires sont responsables de l'hyperkaliémie, les lésions tubulaires entraînant au contraire une fuite de K dans l'urine avec hypokaliémie.

CONSÉQUENCES DE L'HYPOKALIÉMIE AU COURS DE L'INTOXICATION PHALOIDIENNE

La concentration plasmatique du K varie entre 4 et 5 mEq par litre. La concentration dans le secteur cellulaire est environ de 130 à 140 mEq. L'hypokaliémie est observée tout au long de l'évolution de la maladie chez nos trois malades. Dans l'observation I, le chiffre le plus bas est de 2,5 mEq le 26 octobre. La kaliémie se maintient basse malgré des apports importants. Dans l'observation II, on observe un taux de 3,4 mEq, le 29 octobre. Dans l'observation III, même type de perturbation.

Il est intéressant de constater à ce sujet qu'au moment du passage de la phase anurique à la phase polyurique, les apports de ClK deviennent insuffisants pour maintenir la kaliémie à un taux convenable. Il semble que la fuite du K hors de l'organisme rende plus difficile la rééquilibration du milieu plasmatique.

L'hypokaliémie ne s'extériorisera cliniquement qu'au moment de la reprise de la diurèse. Elle se traduit chez notre premier malade par des précordialgies et un galop mésodiastolique très net sans variation de la tension artérielle et sans signe important d'asystolie aiguë. L'électrocardiogramme montre un allongement de la ligne QT dont la longueur atteint le 80 p. 100 de RR et une onde T légèrement sous-voltée.

Dans l'observation II l'atteinte myocardique se manifeste par un galop présystolique très net au deuxième et troisième jour de la polyurie. En même temps des signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique, apparaissent (inversion de l'onde T et allongement du segment ST).

Dans l'observation III, même galop présystolique et mêmes signes électriques myocardiques.

Tous ces troubles cardiaques aussi bien dans l'observation I que dans les observations II et III, répondent admirablement à une thérapeutique de recharge potassique. L'efficacité du traitement apparaît très rapidement. Les signes cliniques cessent très vite, en même temps on observe une normalisation des tracés électrocardiographiques.

Avec PLATTNER (31), on peut citer comme perturbations électriques les plus fréquentes de l'hypokaliémie, les altérations suivantes (par ordre de fréquence) :

1° Des modifications de l'onde T qui peut être soit aplatie, soit isoélectrique, soit inversée.

- 2° Un allongement de l'espace QT.
- 3° L'apparition d'une onde U.
- 4° L'abaissement du segment ST.
- 5° Un bas voltage plus ou moins marqué.
- 6° Des modifications de la conduction auriculo-ventriculaire.

Les altérations que nous avons notées dans nos observations et que nous avons précédemment signalées, entrent bien dans le cadre nosologique des troubles électrocardiographiques liés à l'hypokaliémie. De plus, l'efficacité certaine et rapide du test thérapeutique de recharge potassique apporte une preuve supplémentaire quant à l'étiologie de ces manifestations cardiaques.

LE CATION SODIUM

Le sodium est l'ion des liquides de l'organisme. Il est contenu dans le liquide extra-cellulaire et ne paraît pénétrer dans les cellules que dans des circonstances exceptionnelles. Partout dans l'organisme il existe à l'état diffusible et ionisé; son rôle est multiple, nous allons rapidement le schématiser.

1° RÔLE PHYSIOLOGIQUE DU SODIUM.

a) Le sodium joue un rôle primordial dans le métabolisme de l'eau. Il est très hydrophile et provoque le gonflement des colloïdes tissulaires. Il a une action très importante dans la pathogénie des œdèmes chez les néphritiques.

b) Le sodium est, par ailleurs, le principal support de l'alcalinité dans les humeurs de l'organisme; les autres cations ne peuvent le remplacer dans ce rôle car ils risqueraient à la concentration nécessaire, de provoquer des manifestations plus ou moins néfastes.

2° RAPPORTS DU SODIUM ET DU POTASSIUM.

a) L'imperméabilité totale de la membrane cellulaire à l'ion Na est à l'heure actuelle une notion à peu près périmée. Nous avons vu précédemment que cette imperméabilité était toute relative et consistait plutôt en une différence de vitesse de diffusion à travers cette membrane. D'ailleurs, le sodium n'est pas strictement extra-cellulaire, la teneur des liquides cellulaires en sodium étant de l'ordre de 20 à 30 mEq par litre. Il semble démontrer qu'il existe un certain parallélisme entre les phénomènes d'entrée et de sortie dans les cellules du sodium et du potassium. En particulier, en cas de perte de K ou d'accumulation excessive de sodium, le K peut quitter la cellule et être remplacé par des quantités importantes de sodium [BACK (1)].

b) Alors que le sodium est particulièrement hydrophile, le K au contraire, possède une indépendance relative par rapport au mouvement de l'eau; il serait plutôt hydrophobe ressemblant en cela à l'ion calcium antagoniste du sodium.

c) Si le sodium est le support fondamental de l'alcalinité des liquides extra-cellulaires, le potassium est la » base » principale de la cellule.

3° LE SODIUM AU COURS DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE.

Le cation sodium est en permanence au-dessous des chiffres normaux tout au long de l'intoxication dans les trois observations. A un taux très bas au début de la maladie, 105 mEq ou 2,42 g le 26 octobre dans l'observation II, 115 mEq à la même date dans l'observation III (non mesuré à l'entrée dans l'observation I). On constate une légère augmentation du taux de la natrémie au cours de la période anurique. Cette augmentation est toute relative et les taux restent bien en dessous des chiffres normaux (142 mEq ou 3,20 g). Initialement on peut rattacher cette hyponatrémie aux fuites digestives; par la suite, le sodium passe à l'intérieur des cellules accompagné dans sa migration par le Cl comme nous l'avons vu à propos de cet anion. Le léger relèvement du taux au cours de la période anurique est peut être dû à l'arrêt des déperditions digestives.

A la phase polyurique, le sodium participe comme tous les autres électrolytes à la débâcle urinaire. Nous avons vu à propos du Cl son mécanisme de réabsorption. Cette déperdition rénale s'accompagne par ailleurs, d'un véritable démembrement de la RA, l'ion sodium ne pouvant plus participer au niveau des tubes à la formation des bicarbonates avant leur passage dans le sang. Les taux constatés à cette phase objective de façon évidente la perte rénale de cette électrolyte. Les chiffres sont de 97 mEq le 3 novembre dans l'observation I, 103 mEq le 4 novembre dans l'observation II, et 105 mEq le 3 novembre dans l'observation III.

Par la suite, au fur et à mesure d'une diurèse normale, le taux de la natrémie croît régulièrement et atteint des chiffres normaux à la période de convalescence.

LE CATION CALCIUM

Le calcium intervient dans un grand nombre de phénomènes. Il a un rôle principal qui s'exerce d'un double point de vue, plastique et dynamique. Son rôle plastique s'exerce en particulier dans les tissus osseux à qui il donne sa rigidité. Ce rôle est régi par un système enzymatique très important, auquel le métabolisme du calcium est étroitement

lié : ce sont les phosphatases. Son rôle dynamique intervient dans le métabolisme hydrique où il est antagoniste du sodium.

Enfin il entre pour une grande part comme co-élément dans un certain nombre de processus en particulier dans la coagulation du sang.

La baisse du calcium sanguin provoque de l'irritabilité, des tremblements, des convulsions constituant ainsi le syndrome bien connu sous le nom « d'état spasmodique » ou, tétanique. D'après certains auteurs, cette spasmodie serait plutôt sous la dépendance du rapport suivant :

$$\frac{\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{OH}^-}{\text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} + \text{H}^-}$$

Nous voyons dans ce rapport l'antagonisme entre le Ca et le Na d'une part, le Ca et le K de l'autre. PLATTNER (signale l'absence de tétanie chez des malades présentant simultanément une hypocalcémie et une hypokaliémie. L'injection d'un sel de potassium chez de tels malades peut déclencher une crise tétanique, cette dernière étant jugulée aussitôt par une injection de calcium [ENGEL, MARTIN et TAYLOR (13)].

LE CALCIUM

AU COURS DE L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE

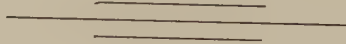
Le cation calcium n'est pas initialement étudié au début de nos trois observations. Le dosage de la calcémie, n'a été effectué seulement qu'à l'apparition des manifestations délirantes. Dans l'observation I, cet état délirant est dominé par des propos incohérents et des préoccupations d'ordre sexuel. Dans l'observation II les troubles psychiques se manifestent essentiellement par une impression d'étrangeté et d'impersonnalité. La calcémie, pratiquée à ce moment là, montre un déficit calcique flagrant : 3,2 mEq dans l'observation I, 4 mEq dans l'observation II, 3,5 mEq dans l'observation III (taux normal du calcium : 100 mg/l ou 5 mEq).

L'efficacité d'un traitement calcique est frappante. Alors que les troubles psychiques précédemment décrits résistent aux sédatifs habituels, barbituriques et neuroplégiques, une injection intra-veineuse de calcium pratiquée en raison de l'apparition d'un signe de Chvostek est suivie d'une amélioration considérable. On assiste à la disparition des propos incohérents, de l'agitation désordonnée et des impressions étranges.

Donc, ici encore comme pour le potassium; l'efficacité du test thérapeutique montre les rapports étroits qu'il y a entre les troubles psychiques et l'hypocalcémie, sans qu'il soit nécessaire de fournir d'autres preuves.

RÉSUMÉ

L'étude particulière de chacun de ces électrolytes, montre l'intérêt qu'il y a à pratiquer des dosages successifs au cours de l'évolution de la maladie. Les résultats de ces dosages permettent d'instituer immédiatement une thérapeutique étiologique souvent plus efficace qu'un simple traitement symptomatique.



CONCLUSIONS ET DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Cette étude sur les perturbations hydro-ioniques au cours de l'intoxication phalloïdienne n'a pas la prétention d'éclairer définitivement la question. D'ailleurs le petit nombre d'observations, sur lesquelles elle repose, ne permet pas de tirer des conclusions formelles. Toutefois, certaines déductions thérapeutiques semblent en découler et permettront peut être de ne plus considérer l'intoxication par l'Amanite phalloïde comme une des plus graves intoxications alimentaires.

En quoi consiste le traitement de l'intoxication phalloïdienne? Il doit répondre à des règles précises :

1^o Débarrasser l'organisme de tout le poison possible. Ce premier point incombe au médecin praticien, encore faut-il qu'il soit appelé assez tôt après l'ingestion des champignons toxiques. L'incubation silencieuse de 12 heures environ rend cet acte souvent irréalisable. L'injection d'apomorphine, le lavage d'estomac à la sonde de Faucher constituent les moyens les plus pratiques.

2^o Calmer les douleurs, remonter l'état général et soutenir le cœur par l'emploi de calmants et de cardio-toniques généraux.

3^o Lutter contre la déshydratation.

A ces règles générales s'ajoutent d'autres moyens thérapeutiques : la sérothérapie, l'organothérapie et la chimiothérapie. Nous allons voir rapidement en quoi consiste ces divers moyens.

— La sérothérapie remonte déjà à la fin du siècle dernier. CALMETTE, en 1897, vaccine des lapins avec un produit venant de la macération dans l'eau chloroformée d'Amanite phalloïde. En 1931, R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE de l'Institut Pasteur prépare un sérum antiphalloïdien dont les propriétés spécifiques se sont révélées au fur et à mesure de son emploi. La dose normale d'injection est de 40 cm³. Cette dose peut être augmentée selon la gravité de l'intoxication.

— L'organothérapie est due aux travaux du docteur H. LIMOUSIN (1931). Il chercha à transmettre l'immunité naturelle du lapin au chat.

Si on donne à un chat en même temps que les champignons toxiques dont il est très friand, un tube digestif de lapin fraîchement tué, la mort de l'animal est retardée de 6 jours et semble due à une intoxication du S. N.

LIMOUSIN donna par la suite au chat intoxiqué, en plus du T.D., des cervelles de lapin. L'animal ainsi préparé ne présentait aucun signe d'intoxication. La toxine phalloïdienne contient donc d'après LIMOUSIN une hépatotoxine neutralisée par le T.D. du lapin et une neurotoxine neutralisée par les cervelles de lapin.

L'utilisation de cette méthode chez l'homme consiste à faire absorber au malade 3 estomacs et 7 cervelles de lapin finement broyées. On donne en plus au malade de la potion de Rivière et un peu de gacel à sucer pour lutter contre les vomissements.

— La chimiothérapie est née de la constatation au cours de l'intoxication phalloïdienne, d'une part d'une hypoglycémie, d'autre part d'une hypochlorémie, d'où sa double orientation vers un traitement de recharge sucrée et salée.

a) La thérapeutique sucrée est en faveur depuis de nombreuses années.

En 1821, J. ROQUES dans son traité de *Phytologie médicale* conseille aux malades intoxiqués d'absorber « une grande quantité d'eau miellée ou sucrée ».

En 1920, BLANK pratique des injections intra-veineuses de solution glucosée à 25 p. 100. « L'effet de l'injection de glucose est miraculeux ». Il obtient au cours d'une intoxication collective 9 guérisons sur 11 cas.

En 1921, STEINBRINCK emploie une solution glucosée à 20 p. 100. Il obtient de son côté 6 guérisons sur 9 cas traités.

Enfin, plus près de nous, L. BINET et J. MAREK préconisent l'emploi de sérum glucosé à 40 p. 100. On pratique 4 à 5 injections intra-veineuses de 20 cm³ chacune par jour, la 1^e étant faite 8 à 10 heures après le début de l'intoxication. Ces auteurs obtiennent de très bons résultats chez les lapins. D'après BINET, la constatation d'une forte hypoglycémie doit entraîner obligatoirement sa correction. Cette dernière pouvant empêcher la mort de l'animal.

P. MORETTI obtient par cette méthode 4 guérisons sur 6 cas. Il conclut : « qu'il n'est pas certain que l'hypoglycémie soit l'élément causal essentiel de l'intoxication par les Amanites ».

b) La thérapeutique salée a été pratiquée pour la première fois par le docteur LE CALVÉ en 1936. Il soigna 9 personnes intoxiquées par l'administration de boissons hyperchlorurées.

Devant le manque de sérum et l'échec de la méthode de H. LIMOUSIN il prescrivit toutes les demi heures, un verre d'eau froide avec une

cuillerée à café de sel marin. Les boissons salées arrêtent non seulement les vomissements, mais semblent encore posséder, d'après le docteur LE CALVÉ « une action antiurémique et peut-être antitoxique ».

En 1950, L. BINET et ses collaborateurs (4) proposent l'association à la thérapeutique sucrée d'un traitement par les acides aminés protecteurs de la cellule hépatique (glucose + méthionine). On se rend compte que ces traitements chimiothérapeutiques rejoignent d'assez près les données que l'on peut tirer de ce travail. Toutefois l'étude des perturbations électrolytiques nous montre l'importance non seulement de la réhydratation mais encore de la correction de l'hypotonie plasmatique et de la rééquilibration à un taux normal des divers électrolytes perturbés.

On peut donc citer des anomalies constatées précédemment au cours de l'intoxication phalloïdienne les déductions thérapeutiques suivantes :

1^o Il faut non seulement réhydrater les malades intoxiqués, mais surtout corriger l'hypotonie plasmatique constatée. Les injections intra-veineuses en perfusion de solutions hypertoniques sucrées et salées seront le moyen le plus utilisé. Elles seront utilement associées à la voie orale, lorsque l'intolérance digestive aura disparu, ainsi qu'à la voie rectale si c'est nécessaire. Les perfusions intestinales à l'aide de solutions sucrées fortement hypertoniques, préconisées par HAMBURGER, sont de réalisation plus difficile et seront réservées au cas d'hypotonie plasmatique par surcharge d'eau d'origine exogène. Ici la déshydratation par les vomissements et les diarrhées est certaine, malgré l'importance de l'hypotonie plasmatique, et doit être compensée.

La sédation des troubles portant sur le secteur extra-cellulaire aura aussitôt pour corollaire une sédation parallèle de l'hyperhydratation cellulaire responsable nous l'avons vu de l'anurie et des signes d'intolérance digestive. L'efficacité des boissons hyperchlorurées, prescrites par le docteur LE CALVÉ, sur les vomissements semble apporter une preuve supplémentaire à cette hypothèse.

2^o L'importance des perturbations des divers électrolytes, au premier rang desquels il faut placer le K, nécessite un apport constant et journalier de ces divers éléments chez les malades intoxiqués. La quantité à administrer sera calculée d'après les dosages pratiqués et d'après les éliminations des 24 heures précédentes.

Il est donc inutile d'insister sur la nécessité d'envoyer de tels malades dans un service spécialisé où une surveillance étroite de tous les instants par un personnel compétent ainsi que des dosages répétés plusieurs fois par jour pourront être effectués.

Cette thérapeutique de rééquilibration hydro-ionique n'exclue pas les moyens thérapeutiques cités auparavant. Elle ne s'attaque pas

directement à la cause de l'intoxication mais tend à corriger les diverses perturbations biologiques provoquées par l'ingestion dans l'organisme de champignons toxiques. Elle permet ainsi l'institution d'un traitement physiopathologique préférable à un simple traitement symptomatique basé sur des données empiriques et parfois lourd de conséquences.

L'idéal serait la suppression complète des causes mêmes de l'intoxication. L'enseignement des personnes ignorantes, la vulgarisation de la notion d'anneau et de volve, la surveillance étroite des marchés ne suffisent pas à écarter complètement les accidents trop nombreux encore. La thérapeutique permettra peut-être un jour de lutter avec succès contre cette intoxication longtemps considérée comme mortelle.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BACK. — Le potassium en biologie. *Rapport eu III^e Congrès international de thérapeutique*. Madrid, p. 5-14, oct. 1952.
- (2) BERGER E.Y. et STEELE J.M. — Electrolyte and water metabolism. Physiologic considerations. *The medical clinics of North America*, 3, 829-846, mai 1952.
- (3) BERLINER R. et KENNEDY T. — The renal tubular secretion of potassium. *J. clin. investig.* 27, 525, 1948.
- (4) BINET L., LE BLANC M. et WELLERS G. — Recherches nouvelles sur l'intoxication par les champignons. *Presse méd.*, 58, 938-939, 2 sept. 1950.
- (5) BOULET P. et MIROUZE J. — Les perturbations hydro-ioniques de l'intoxication phalloïdienne. *J. d'urologie*, 60, 330-344, 1954.
- (6) BOULET P., MONNIER P., MIROUZE J. et M^{lle} ARNAVIELHE-BONY. — Le déséquilibre hydro-ionique dans les intoxications phalloïdiennes. *Soc. pharm. Montpellier*, décembre 1953 et BOULET P., MONNIER P., SERRE H. et MIROUZE J., Étude clinique, biologique, thérapeutique de trois intoxications malloïdiennes terminées par la guérison. *Soc. Sc. méd. et biol. de Montp.*, janvier 1954.
- (7) BOULET P., SERRE H., VEDEL A., MIROUZE J., et CARLI G. — Intoxications phalloïdienne humaine. Données des explorations humorales et hépatiques. *Soc. Sc. méd. et biol. de Montp.*, déc. 1951.
- (8) BURCH G.-E. — Study of water and heat loss from the respiratory tract. of man. *Arch. Inter. med.*, 76, 318, 1945.
- (9) CANNON P.-R., FRAZIER L.-E. et HUGUES R.-H. — Influence of potassium on tissue protein synthesis. *Metabolism*, 1, 49-57, janv. 1952.
- (10) DARROW D.-C. — Body fluid physiology. The rôle of potassium in clinical disturbances of body water and electrolyte. *New England J. Med.*, 242, 978 et 1014, 1950.
- (11) DEBRÉ R., ROYER P., LÉVEQUE B. et LESTRADET H. — Le potassium plasmatique dans les néphropathies de l'enfant. *Arch. Franç. de Ped.*, 11, 789-805, 1954.
- (12) DECOURT J. et BERTHIAUX P. — Aspects cliniques et humoraux de la tétanie. *Ann. endocrinol.* 11, 401-411, 1950.
- (13) ENGEL F.-L., MARTIN S.-P. et TAYLOR H. — On the relation of potassium to the neurological manifestations of hypocalcemic tetany. *Bull. John Hopkins Hosp.* 84, 285-301, avril 1949.
- (14) FUNCK-BRENTANO J.-L. — Contributions à l'étude du mécanisme physiopathologique de l'anurie. *Thèse Paris*, 1953.
- (15) GAMBLE (J.-L.). — Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid (1 vol., Cambridge, Mass., 1950, Harvard University Press, ed.).
- (16) HAMBURGER J. — Le retentissement humoral de l'insuffisance rénale aiguë. Rapports. *Congrès Français de médecine*, Bruxelles 1951, 69-165.
- (17) HAMBURGER J. et MATHÉ G. — Sur un phénomène inédit de rupture de l'équilibre hydrique au cours de l'anoxie. *Press. Méd.* 14, 265, 1951.
- (18) HAMBURGER J. et MATHÉ G. — Physiopathologie des états de déshydratation et d'hyperhydratation. *Rev. pathol. comparée* 621, 583, 1950.
- (19) HAMBURGER J., CROSNIER J. et MATHÉ G. — Intérêt et signification de la pression osmotique du plasma sanguin. *Bull. mém. soc. méd. Hôp. Paris*, 1701, 1950.
- (20) HAMBURGER J., HALPERN B. et MATHÉ É. — Étude expérimentale de la perfusion intestinale chez le chien et ses conséquences, en particulier sur l'équilibre hydrique de l'organisme. *Sem. Hôp. Paris*, 901, 1950.
- (21) HAMBURGER J., MATHÉ G. et CROSNIER J. — Les états de déshydratation et d'hyperhydratation déterminés chez l'homme par perfusion intestinale. *Sem. Hôp. Paris*, 3, 918, 1950.

- (22) HAMBURGER J. et RICHET G. — Sur un phénomène de libération d'eau endogène observé au cours de certaines anuries. *Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 368, 1952.
 - (23) HAZARD J. — Le potassium en biologie et en thérapeutique. *Expansion scientifique française*, édit., 223 pages, 1954.
 - (24) HOPPER J., O'CONNEL B.-P. et FLUSS H.-R. — Serum, potassium patterns in anuria and oliguria. *Annals of internal medicine*, 5, 935-954, mai 1953.
 - (25) LANGERON P., PAGET M. et LIEFOOGHE J. — Étude de la réabsorption rénale des chlorures en clinique humaine. *Presse méd.*, 40, 861-862, 11 juin 1952.
 - (26) LEAF A. et CAMARA A.-A. — Renal tubular secretion of potassium in man. *J. clin. invest.* 28, 15-26, 1949.
 - (27) LELONG M., JOSEPH R., ALISON M. COLIN J., RIBIERRE M., MATHÉ G. et CALDERA R. — La densimétrie sanguine, le Δ corrigé et l'électrocardiogramme dans les déshydratations aiguës du nourrisson. *Soc. Ped.* 19 février 1952.
 - (28) MACH R. — Les états de déshydratation et le rôle des électrolytes. (L'eau en biologie et en thérapeutique, *III^e Congrès médical international d'Évian*, sept. 1951, vol. 1, Paris 1951, l'Expansion Sc. franç., éd.).
 - (29) MERKLEN P., GOUNELLE et ADNOT A. — Syndrome de déshydratation avec chloropénie et azotémie artificiellement provoquées et entretenues par l'abus de laxatifs. *Bull. mém. soc. méd. hôp. Paris*, 1932, 1934.
 - (30) MICHON L., HAMBURGER J., ECONOMOS N., DELINOTTE P., RICHET G., VAYSSE J., et ANTOINE B. — Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. Aspects médicaux et biologiques. *Presse méd.* 70, 1419, 1423, 4 nov. 1953.
 - (31) PLATTNER H.-C. — Le métabolisme du potassium et ses perturbations. Masson, éd. 155 pages, 1954.
 - (32) RUDOLF M. — L'hypochlorémie. *Thèse, Paris*, 1931, Doin, ed.
 - (33) RYCKEWAERT A. — Physiologie des éliminations rénales. *Sem. hôp. Paris*, 26, 1127-1133, 6 avril 1949.
 - (34) SMITH H.-W. — The absorption and excretion of water and salts by the marine teleosts. *Ann. J. Physiol.*, 93, 480, 1930.
 - (35) SMITH H.-W. — The kidney structure and function in health and disease, 1 vol., 1951, New-York, *Oxford Univ. Press*.
 - (36) SQUIRES R.-D. et ELKINTON J.-R. — The clinical interpretation of common abnormalities in the serum concentrations of certain electrolytes. *The medical clinics of north America*, 6, 1807-1828, nov. 1951.
 - (37) SERRE H. et CAZAL P. — Les phénomènes de lysoplasie dans l'hépatonéphrite phalloïdienne expérimentale. *Revue mal. du foie* 8-9, 3-11, août-sept. 1943.
 - (38) WELT L.-G. et ORLOFF J. — The effects of an increase in plasma volume on the metabolism and excretion of water and electrolytes by normal subjects. *Journal of clinical investigation*, 7, 751-761, juillet 1951.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression :

Montpellier, le

Le Professeur,

Vu :

Montpellier, le

195

Le Doyen,

G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le

Le Recteur :

DOUCET

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
OBSERVATIONS	19
— Observation I	19
— Observation II	24
— Observation III	28
— Caractéristiques des champignons mortels	32
CHAPITRE I. — ÉQUILIBRE HYDRO-IONIQUE ET SA RÉGULATION	34
I. — Répartition de l'eau dans l'organisme	34
II. — Notations utilisées : Milliéquivalent et millionnole	36
III. — Constitution électrolytique des secteurs extra et intracellulaires ...	37
IV. — Équilibre hydro-électrolytique et son mécanisme de régulation et de contrôle	38
A. — Équilibre des entrées et des sorties	38
B. — Équilibre entre milieux intra et extracellulaires	41
CHAPITRE II. — PERTURBATIONS HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE	42
I. — Résistivité et pression osmotique efficace	42
A. — Mesure de résistivité plasmatique	42
B. — Mesure de la pression osmotique efficace et cryoscopie	43
II. — Syndromes de dystonie osmotique au cours de l'insuffisance rénale aiguë	44
— Syndrome d'hypertonie osmotique	44
— Syndrome d'hypotonie osmotique	46
III. — Hyperhydratation primitive du secteur cellulaire	49
CHAPITRE III. — PERTURBATIONS HYDRO-IONIQUES AU COURS DE L'INTOXICA- TION PHALLOÏDIENNE	52
Essai d'interprétation physiopathologique de l'intoxication phalloï- dienne	52
I. — Hypotonie plasmatique et anurie	53
A. — Mécanisme physiopathologique de l'hypotonie plasmatique à la phase anurique de l'intoxication	54
B. — Conséquence de l'hyperhydratation cellulaire	56

II. — Hypotonie plasmatique et polyurie	59
A. Rappel physiologique de l'élimination rénale	59
B. Comment peut-on étudier la réabsorption tubulaire	60
C. Régulation de la réabsorption tubulaire	61
Mécanisme physiopathologique de l'hypotonie plasmatique à la phase polyurique	62
Étude des principaux électrolytes perturbés et leur rôle dans l'intoxication phalloïdienne	66
L'anion Chlore	66
L'anion CO_3H^-	68
Le cation potassium	69
— L'hypokaliémie au cours de l'intoxication phalloïdienne	70
— Conséquences de l'hypokaliémie	72
Le cation sodium	73
Le cation calcium	74
CONCLUSION ET DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES	77
BIBLIOGRAPHIE	81

CAUSSE
GRAILLE
CASTELNAU
—IMPRIMEURS—
MONTPELLIER

